

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

POUR

^{N°}
393

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger LE CANUET

Né le 10 Juillet 1905 à Saint-Sauveur-Lendelin (Manche)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
CALCIUM SANGUIN ET BILIAIRE

Président : N. FIESSINGER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1933



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger LE CANUET

Né le 10 Juillet 1905 à Saint-Sauveur-Lendelin (Manche)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

CALCIUM SANGUIN ET BILIAIRE

Président : N. FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) .. Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 OLIVIER..... Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur)..... Pathologie médicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERRER Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ABRAMI Clinique médicale
CHIRAY Clinique médicale.
N... Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
BASSET..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER ... Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT Clinique chirurgicale.
PROUST Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
LE LORIER..... Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans
chaire.....

FREY.....
CHAILLEY-BERT, agrégé...
LEDOUX-LEBARD.....
WEIL-HALLÉ

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez
l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés
de guerre et les infirmes adultes.

Stomatologie.

Education physique.

Radiologie clinique.

Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

*Hommage de ma sincère
affection.*

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

Professeur de Pathologie Expérimentale et comparée.
Médecin de l'Hôpital de la Charité.

*Qui a bien voulu nous
faire l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,
hommage de respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. CHIRAY

Médecin de l'Hôpital Bichat

*Hommage de profonde
gratitude et de respectueux
attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LOMON

Radiologiste des Hôpitaux

*Témoignage de grande
reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

*Expression de sincère gra-
titude.*

INTRODUCTION

Le calcium circulant a été, ces dernières années, l'objet de nombreux travaux, si ces recherches n'ont pas permis les conclusions que l'on pouvait espérer, nos connaissances sur ce métal ont été cependant sensiblement accrues : les dosages, qui furent au début la cause de bien des mécomptes sont actuellement faits avec des techniques donnant une approximation très suffisante, les divers états, physiques et chimiques sous lesquels se trouve le calcium de l'organisme sont connus et maintenant les biologistes commencent à constater, dans les modifications de ces états, dans les rapports du calcium avec les autres éléments constituant des humeurs et aussi dans l'influence des équilibres ioniques de ces humeurs, des relations importantes.

D'autres recherches, d'un caractère un peu différent ont donné des résultats intéressants, telle l'étude du rachitisme expérimental, déterminant l'action des fixateurs dans le métabolisme du calcium.

Mais dans l'ensemble considérable que représente le métabolisme de ce métal de nombreux points sont encore obscurs, c'est ainsi que sur le calcium de la bile, nous avons bien peu de données nous permet-

tant d'établir des rapports constants et valables pour expliquer la pathogénie de la lithiase biliaire.

Récemment, dans le service de notre Maître, M. le Professeur agrégé M. Chiray, nous avons eu l'honneur de participer à des recherches entreprises sur ce sujet par M. Chiray et A. Marcotte ; nous sommes heureux de pouvoir exposer dans ce travail une partie des résultats recueillis. Il s'agit d'une part de l'influence des injections d'extrait parathyroïdien et de gluconate de calcium sur la calcémie et d'autre part des variations de la teneur en calcium de la bile au cours de l'hypersérocalcémie provoquée. Avant de relater nos expériences nous ferons une étude du calcium de l'organisme, des aliments, et de l'assimilation de ce métal. Nous traiterons ensuite de la calcémie et de ses variations. Puis nous terminerons ce travail par l'exposé des variations de la teneur en calcium de la bile sous différentes conditions, normales et expérimentales, des variations de la calcémie et de la calchocolie au cours de la lithiase biliaire et enfin du résultat de nos expériences sur la précipitation du calcium à l'intérieur de la vésicule.

*
* * *

Il nous est très agréable d'adresser à M. le Dr A. Marcotte et à M. P. Firmin, qui fit tous les dosages de Ca dans le sang et dans la bile, nos sincères remerciements pour leur précieuse et cordiale collaboration.

LE CALCIUM DANS L'ORGANISME

Le calcium est irrégulièrement disséminé dans l'organisme, il s'y trouve sous deux formes bien différentes ; l'une, présidant à la constitution du squelette est relativement simple, fixe et inerte, elle comprend 95 à 98 % du calcium total, l'autre, répartie dans les tissus, les organes, les humeurs, constitue le calcium circulant présent sans différents états lui permettant de participer intimement aux phénomènes vitaux. L'étude de cette dernière forme a surtout été pratiquée sur le sang, les recherches de cet ordre étant difficiles sur les autres éléments de l'organisme. Nous donnons ci-dessous différentes teneurs en calcium sans nous préoccuper des états du calcium circulant que nous exposerons dans la partie réservée à la calcémie.

L'os frais contient, selon Gautier 128 à 235 grammes de calcium au kilogramme, prédominance marquée sur les autres substances minérales (l'os frais étant composé de 20 à 30 % de matières minérales).

Des autres parties de l'individu, teneurs exprimées en milligrammes par kilogramme ou par litre, l'aorte semble être la plus riche en Ca ; 1.070 milligrammes d'après Fritsch, puis l'utérus 1.020 milligrammes

(Kochman et Krüger), les tendons 643 milligrammes (Fritsch), pour l'hypophyse du mouton, Lematte indique 442 milligrammes ; les globules blancs auraient également un taux relativement élevé, 494 milligrammes (Hoerhammer), ainsi que le placenta 370 milligrammes (moyenne de Vigny et Coisset).

La peau, les poumons, peut-être aussi la rate et le cœur ont une teneur variant entre 200 milligrammes et 300 milligrammes. Les ovaires, le pancréas, le corps thyroïde, les surrénales, les testicules, la prostate, prélevés chez l'animal, ont d'après les dosages de Lematte des teneurs échelonnées entre 170 milligrammes et 110 milligrammes, taux légèrement supérieurs à la calcémie.

La concentration du calcium de la bile est assez forte, elle décroît selon que l'on analyse la bile B ou vésiculaire, la bile C hépatique et la bile A duodénale, et a varié, chez nos malades n'ayant pas reçu de traitement modificateur, entre 59 milligrammes et 285 milligrammes, chiffres que nous aurons plus loin l'occasion de préciser.

Le foie possède une teneur en calcium faible et si A. Gautier indique 21 à 256 milligrammes, Fritsch donne 86 milligrammes, Givens 69 milligrammes, Lematte 35 milligrammes. Les hématies chez lesquelles on a longtemps nié la présence du calcium en contiennent 10 milligrammes à 25 milligrammes (Guillaumin) et seraient même pour Bär un réservoir calcique.

LE CALCIUM DES ALIMENTS

Parallèlement au calcium de l'organisme, le calcium des aliments se présente sous différents états. Une partie est composée par le calcium minéral, sous forme de phosphates, sulfates, etc., et se rencontre dans l'eau, le pain, le lait. Une autre partie, d'origine surtout végétale représente le calcium à l'état de sels organiques, citrates, tartrates, oxalates, etc., et enfin, combinés aux albumines et aux hydrates de carbone se présente une forme de calcium particulière qui semble avoir un rôle important, bien qu'encore mal défini, dans l'assimilation de ce métal.

Les légumes, les fruits, le lait, les fromages, les œufs, ainsi que les poissons et les mollusques sont relativement riches en calcium, la viande en contient beaucoup moins. Voici quelques chiffres empruntés à Guillaumin et à Boinot. Dans une première colonne nous avons indiqué certains des chiffres donnés par Boinot, ils se rapportent au kilogramme d'aliment frais ; dans une seconde colonne des chiffres donnés par Guillaumin se rapportant au kilogramme ou au litre d'aliment *prêt à être consommé et non desséché*, la connaissance de ces derniers résultats est primordiale dans l'établissement du bilan calcique.

Aliments	Ca en gr. par kgr. d'aliment frais (G. Boinot)	Ca en gr. par kgr. ou litre d'aliment prêt à être consommé (Guillaumin)
Pain.....	0,226 à 0,328	0,44
Macaroni.....	0,138	0,756 à 0,78
Bouillie d'avoine au lait.....		0,82 à 1,30
Haricots blancs.....		1,35
Haricots verts.....		2,37
Pommes de terre.....	0,129 à 0,178	0,335 à 0,46
Épinards.....	1,510	
Citrons.....	1,210	
Pommes.....	0,061	
Compote de poires.....		0,061
Confitures de groseilles.....		0,25
Confitures d'abricots.....		0,135
Eau.....	0,04 à 0,17 en CO ³ Ca	
Eau d'Évian.....		0,0786
Vin.....	0,024	0,081
Bière allemande.....	0,065	
Cacao.....	1,440	
Café.....	1,380	0,30
Thé.....	4,650	
Beurre.....		0,27
Lait de femme.....	0,140 à 0,360	
Lait de vache.....	0,850 à 1,280	1,15 à 1,33
Fromage de gruyère.....	3,570	10,0 — 12,78 17,79
Parmesan.....	15,60	
Bœuf.....	0,047	0,232 — 0,45
Escalope de veau.....		0,314
Jambon.....		0,34
Blanc de poulet cuit.....		0,42
Oeuf de Poule total.....	0,58	
Jauné d'œuf.....	1,33	
Blanc.....	0,132	
Sucre.....		0,007
Sel de table.....		6,92
Anguille.....	2,28	
Huitre.....	2,87	

Notons l'importante teneur en calcium des fromages et aussi la différence entre le taux du calcium dans le lait de femme et dans le lait de vache. On a depuis longtemps déjà constaté qu'il existe un rapport étroit entre la rapidité de croissance du jeune mammifère et la richesse du lait en chaux; Bunge donna à ce sujet les chiffres suivants :

Espèce	Temps que met le nouveau-né à doubler de poids	Chaux ‰
Femme.....	180 jours	0,33
Vache	47. »	1,60
Brebis.....	15 »	2,45
Chienne	9 »	4,55
Lapine.....	6 »	8,91

Ration et bilan calciques

La ration quotidienne de calcium pour l'adulte est assez variable avec les auteurs. Bunge indique 3,3 grammes de chaux, Oberndorfer 1 gr. 50, Gautier 0 gr. 90, Mannoussakis 0 gr. 80 à 0 gr. 90, L. Brull 0 gr. 30 à 1 gramme, Achard 0 gr. 20 à 0 gr. 50; Lematte 0 gr. 46, Masson 0 gr. 40 et Guillaumin estime que dans nos pays elle est supérieure à 0 gr. 40.

H. C. Shermann et aussi M. P. Weill ont signalé que les régimes des citadins étaient souvent déficients en calcium et que cette carence, en raison des rôles importants du calcium dans l'organisme cons-

tituait un grand danger. Récemment Guillaumin arrivait à des conclusions un peu différentes, pour lui la décalcification serait plus souvent due à un défaut d'hormones ou de vitamines qu'à un apport insuffisant de calcium par l'alimentation. M. P. Weill avait d'ailleurs reconnu l'importance de ces facteurs. Pour Mouriquand et Leulier, les troubles digestifs, tout au moins chez l'enfant, paraissent être le facteur le plus fréquent du rachitisme.

Il semble cependant que l'apport en calcium par les aliments, souvent très voisin dans un régime normal de la ration d'équilibre, puisse dans certaines circonstances, devenir insuffisant, s'il y a par exemple prédominance de la viande ou institution d'une alimentation restreinte. Le squelette et aussi le calcium circulant constituent; il est vrai, d'importantes réserves de calcium capables de subvenir à une carence passagère. Mais elles ne suffisent pas lorsque ces causes sont prolongées, aussi est-il important de tenir compte de ces connaissances lorsque l'alimentation d'un individu ou d'une collectivité se trouve modifiée. Il est d'ailleurs alors assez difficile d'y remédier, les différentes tentatives faites d'une part dans les pays de l'Europe Centrale pendant la guerre d'autre part, en Amérique ont montré qu'il est peu efficace de suppléer à la déficience de la ration en calcium par un apport de calcium minéral ajouté à l'alimentation. Plus importante peut-être serait dans ces cas la connaissance de la teneur en calcium

des aliments et, d'après ces données, l'adaptation d'une diététique nouvelle.

Il est actuellement impossible, d'après l'étude de la calcémie ou de la calcocholie de juger de la valeur d'une ration alimentaire. Le repas est sans influence sur la calcémie (J. Cheymol), la diète hydrique stricte chez le chien a elle-même peu d'influence, surtout pendant les vingt premiers jours (J. Cheymol), remarquons cependant que dans ces cas, l'eau constitue un apport en calcium non négligeable. D'autre part les sels de calcium ingérés à doses moyennes sont sans effet sur la calcémie. Si le calcium de la bile est plus variable, ses modifications sont de peu d'usage tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances, pour apprécier le bilan calcique.

L'étude de la ration quotidienne de calcium chez l'individu nécessite la détermination exacte des apports et l'estimation précise du calcium excrété par les fèces et les urines. Pour de telles recherches, Guillaumin conseille d'utiliser, sans les rationner les premiers jours des aliments variés, mais de composition connue, le carmin, trois cachets de 0 gr. 10, permet de délimiter le commencement et la fin de l'expérience dont la durée doit être d'environ une semaine. Langeron, Paget et Cordonnier préfèrent instituer un régime fixe dans lequel le lait constitue l'aliment prédominant, ils font porter la recherche sur six jours et la divisent en deux parties, l'une préparatoire de mise en équilibre calcique, l'autre effective pendant laquelle les urines et les ma-

tières sont recueillies, en utilisant également le carmin.

Ces derniers auteurs estiment que chez le même individu, le bilan calcique peut à volonté être rendu, positif, négatif, ou nul, ces variations dépendant de la quantité de calcium ingérée. « Pour avoir une valeur le bilan calcique doit être pratiqué en donnant à l'organisme interrogé une ration calcique d'équilibre physiologique. » Cette ration serait pour eux de 1 gramme environ, quantité qui permettrait d'obtenir, dans les conditions normales, un bilan nul ou légèrement positif.

LE CALCIUM EXCRÉTÉ.

L'élimination du calcium a lieu par les fèces, les urines, la sueur, éventuellement par le lait.

Les matières fécales, à elles seules, véhiculent une part importante du calcium excrété, environ 60 à 80 %, il provient :

1° Du calcium ingéré ayant traversé le tractus digestif sans être assimilé ;

2° Des déchets alimentaires ;

3° De la sécrétion biliaire qui, en raison de son importance et de sa teneur en calcium constitue une voie d'élimination non négligeable, bien qu'une partie du calcium excrété par la bile puisse sans doute être à nouveau assimilé ;

4° Des sécrétions de la muqueuse intestinale ;

5° Des corps des bactéries intestinales.

La quantité de calcium contenue dans les fèces de 24 heures pour un homme ayant une alimentation normale serait de 0 gr. 38 à 0 gr. 46 (Boinot). A ce sujet, M. P. Weill indique 0 gr. 60 à 0 gr. 70 en CaO.

Dans les urines de vingt-quatre heures, Lematte et Boinot ont obtenu un chiffre moyen de 0 gr. 214

en Ca, chiffre voisin de ceux indiqués par M. P. Weill et qui s'élèvent à 0 gr. 25 0 gr. 30, en CaO.

L'élimination par voie rénale est plus variable que l'élimination par la voie intestinale, elle augmente après l'ingestion de boissons en quantité abondante (Scheteling), sous l'influence du travail intellectuel (Grimmé). Le rapport $\frac{\text{Ca urinaire}}{\text{Ca fécal}}$ varie avec l'alimentation ; un régime acide, c'est le cas du régime riche en viandes, s'accompagne d'un accroissement de l'élimination du calcium par l'urine ; un régime plus riche en bases, tel le régime végétarien, diminue le calcium de l'urine en déterminant dans l'intestin la formation de sels de calcium insolubles.

La sueur présente, par vingt-quatre heures, environ 2 à 3 grammes de sels minéraux, en partie alcalins et contenant un peu de calcium.

Le lait, par son abondance et sa teneur élevée en calcium constitue une voie importante d'élimination et même de décalcification.

L'ASSIMILATION DU CALCIUM

L'assimilation du calcium est encore mal connue, on suppose que le calcium des aliments est partiellement solubilisé dans l'estomac, cependant son absorption ne paraît pas dépendre de sa solubilité dans l'eau, la forme sous laquelle il serait le plus facilement absorbé étant un savon complexe et non un sel ionisable (Erich Hesse).

La réaction du milieu intestinal devenu suffisamment acide jointe à des phénomènes complexes où interviennent les acides biliaires et l'émulsion des savons calcaires avec les matières grasses constitueraient, selon Guillaumin, le mécanisme important de l'assimilation intestinale. Erich Hesse a également insisté sur l'acidité du milieu et pour lui la concentration en ions H serait un des facteurs essentiels.

Fixateurs du calcium

A ces conditions physico-chimiques vient s'ajouter l'action des fixateurs du calcium dans l'organisme. Maintenant mieux connus, ils se sont révélés indispensables dans le métabolisme du calcium et par leur rôle, souvent difficilement explicable, ils nous

font entrevoir combien l'assimilation de ce métal est complexe.

Certains de ces fixateurs sont d'ordre physique. On connaît la recherche du rachitisme expérimental ; des rats, laissés dans l'obscurité sont soumis au régime rachitigène 85 de Pappenheimer contenant de la farine de blé, de l'albumine d'œuf, du beurre et un mélange salin, riche en calcium mais dépourvu de phosphore. Au bout de trois à quatre jours d'un tel régime, ces rats présentent des lésions de rachitisme qui disparaissent par l'exposition des animaux à la lumière solaire ou mieux encore à l'irradiation ultra-violette, notons que la radiothérapie semble avoir la même influence.

Parmi les autres fixateurs, citons les stérols qui n'ont d'action sur le métabolisme du calcium que lorsqu'ils ont subi l'irradiation ultra-violette. On suppose qu'ils contiennent une pro-vitamine qui est transformée en vitamine D par l'ultra-violet. La vitamine D, fixateur important du Ca, est également contenue dans l'huile de foie de morue, dans le jaune d'œuf (Hess, Casparis), dans la graisse du poumon (H. Roger, L. Binet, Vagliano).

Il existe des fixateurs d'ordre chimique tel le phosphore qui, ajouté au régime 85 de Pappenheimer, prévient le développement ou amène la guérison du rachitisme, nous verrons plus loin qu'il semble que le phosphore ait une action particulière, sous la dépendance du rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ alimentaire. D'après

L. Binet et M. Vagliano l'adrénaline posséderait également une propriété préventive et curative du rachitisme.

Si la plupart des glandes vasculaires sanguines ont donné lieu à des interprétations variables, souvent controversées, il faut faire une exception très nette pour les parathyroïdes qui possèdent un pouvoir considérable sur le métabolisme du calcium. On peut actuellement admettre que leur présence est un des éléments prépondérants de la fixation du calcium et leur reconnaître une action comparable, en importance, à celle du pancréas sur le métabolisme des hydrates de carbone. Ces notions, ainsi que celles ayant trait au rôle du foie sur l'assimilation du calcium et pour lequel les expériences de Nitzescu sont particulièrement démonstratives seront exposées dans la partie de ce travail réservée aux variations de la calcémie.

Antifixateurs du calcium

Il existe des substances dont l'action, loin d'être favorable à l'assimilation du calcium, semble empêcher dans une certaine mesure la fixation de ce métal dans l'organisme et même faciliter la décalcification, ce sont, selon Mouriquand, les antifixateurs du calcium. Au cours de l'épreuve du rachitisme expérimental les lésions de rachitisme apparaissent plus rapidement et avec plus d'intensité, si au régime 85 de Pappenheimer on ajoute du carbonate

de strontium, en pratiquant ces recherches, Mouriquand a noté que l'antifixateur est d'autant plus actif que l'animal est plus jeune.

Le baryum, le magnésium, possèdent également des propriétés antifixatrices comparables à celles du strontium et selon une remarque de Leulier, ces corps ont entre eux une parenté chimique s'étendant au calcium. Or on a constaté qu'un excès de calcium dans le régime de l'épreuve du rachitisme expérimental avait une influence décalcifiante. Cette action est attribuée à la rupture de l'équilibre phospho-calcique. En ajoutant 2 % de calcium au régime normal 85 de Pappenheimer, le rapport $\frac{Ca}{P}$, initialement faible atteint de quotient 5 qui est élevé, cet état rendrait toute fixation calcique difficile, mais serait modifié par l'adjonction d'une vitamine ou d'une quantité de phosphore suffisante pour rétablir l'équilibre $\frac{Ca}{P}$ (Mac Callum, Mouriquand).

M. R. Lecoq et M^{me} L. Randoin ont constaté que le cobaye et le rat sont très sensibles à ce déséquilibre phosphocalcique mais que si ces deux animaux étaient alors atteints de troubles sériques, seul le rat présentait des manifestations rachitiques.

L'iode, selon Lœper et Gaurand, a une action décalcifiante nette, récemment H. Vignès et H. Pôté confirmaient cette opinion et indiquaient une décalcification sensible des tissus chez la souris ayant reçu des injections de mercure colloïdal.

Notons enfin l'action décalcifiante de l'insuline

constatée par Langeron, Paget et Cordonnier que ce soit chez un sujet diabétique ou non. Cette connaissance, intéressante pour le traitement des artérites et de certains rhumatismes prend une importance beaucoup plus grande chez les malades atteints de tuberculose évolutive et dont un diabète coexistant oblige à utiliser l'insuline, malgré son pouvoir décalcificateur.

LA CALCÉMIE

La teneur du sang en calcium, après avoir connu des variations dues bien souvent aux difficultés du dosage est maintenant déterminée avec assez de précision pour que nous puissions constater qu'elle est sensiblement la même chez tous les sujets sains et qu'elle varie très peu dans les conditions physiologiques normales.

Dosage

Les méthodes de dosage sont nombreuses, on trouve, présenté par Guillaumin au Congrès de Médecine de Liège en 1930 et aux Journées de Chimie Biologique de Strasbourg en 1931, l'exposé de cette importante question.

Nous indiquons ci-dessous, résumée par P. Firmin la méthode qu'il employa pour les dosages dont nous aurons à faire état, c'est en partie la méthode de Guillaumin.

Sérum

A) Méthode de Guillaumin.

A 15 cc. d'eau bi-distillée, on ajoute 5 cc. de sérum puis en agitant 5 cc. d'acide trichloracétique à 20 %. On filtre et on opère la précipitation en oxalate

sur 10 cc. du filtrat. Après centrifugation et lavage à l'eau bidistillée, on dissout l'oxalate dans l'acide sulfurique 2N et on titre au permanganate N/100.

Ou bien :

B) Minéralisation. 5 cc. de sérum sont traités par 10 cc. de mélange nitroperchlorique ajoutés en deux fois. Le résidu sec est repris par l'eau et quelques gouttes d'HCl concentré. On précipite ensuite l'oxalate et on titre au permanganate N/100.

Pour le sang total, même mode de minéralisation mais avec le mélange nitroperchlorique comme pour les biles.

Biles

5 cc. de bile traités par 5 cc. de mélange nitroperchlorique. Evaporation à sec, reprise par 2 cc. de nitroperchlorique — on reprend par H²O et HCl. Précipiter par l'oxalate, centrifugation, lavage du précipité et titrage au permanganate N/100.

Le Ca est exprimé en milligrammes par litre. »

Voici, emprunté à C. Trincao et S. Corté-Real un tableau indiquant pour les différentes méthodes, la moyenne des écarts de la valeur réelle du calcium existant dans des solutions rigoureusement titrées.

Moyenne exprimée en milligramme % :

Clark-Collip	± 0,10
Kramer-Tisdall-Tweedy-Koch.	± 0,50
Mazzoco-Guillaumin.....	± 0,60
Kramer-Tisdall-Tisdall	± 0,70
Rol-Kahn.....	± 0,28

Rona-Kleinmann	$\pm 4,00$
Carda	$\pm 0,15$
Krämer et Tisdall	$\pm 0,90$
Mazzoco	$\pm 0,50$
Waard	$\pm 0,60$
Hirth	$\pm 0,04$
Trevan-Bainbridge	$\pm 0,60$

D'après les auteurs, la méthode, de beaucoup la plus précise serait celle de Hirth, mais difficile à employer en clinique car elle nécessite un temps long et des réactifs rigoureusement titrés. Les plus pratiques seraient la méthode de Clark-Collip et la méthode de Carda.

Quelle que soit la méthode employée, il est important de faire les dosages sur le plasma ou le sérum traités le plus rapidement possible après la prise de sang pour éviter les échanges entre le plasma et les globules, on conseille également de ponctionner la veine en utilisant le moins longtemps possible un lien constricteur, en effet le ralentissement de la circulation, le traumatisme du garrot semblent modifier la calcémie de l'échantillon. Enfin les dosages portant sur le sang total doivent chaque fois que l'opération est praticable, porter également sur le plasma ou sur le sérum.

Taux du Ca sanguin

La calcémie est différente chez l'homme et chez les animaux. C. I. Parhon et Gherta Werner donnent

les chiffres suivants, obtenus par la méthode de Waard exprimés en milligramme-litre :

Homme	105-111	Lapin	128-165
Chien	110-135	Rat	110-135
Chat	110-127	Canard	111-130
Cheval	111-137	Poule	121-140
Bœuf,	106-119	Grapaud	106-130
Porc	107-127	Tortue	157-220
Cobaye	120-157		

Selon Stewart et Percival le plasma humain contient 10 à 12 % de plus de Ca que le sérum, cependant Guillaumin en comparant le taux du plasma obtenu sur le sang hirudiné et celui du sérum préparé hâtivement est arrivé à des conclusions différentes ; la richesse du plasma et du sérum seraient pratiquement égales et habituellement comprises entre 95 et 105 milligrammes-litre.

Les chiffres indiqués récemment par différents auteurs pour le taux du calcium sérique ou plasmatique sont très voisins. Chez le sujet normal, Fowweather et Collinson employant la méthode de Kramer et Tisdall indiquent pour le plasma 90 à 110 milligramme-litre. L. Blum donne pour le plasma une teneur en calcium variant entre 90 et 100 milligramme-litre. Les variations habituelles du calcium sérique seraient pour G. Weill comprises entre 90 mgr.-l. et 112 mgr.-l. (méthode de Hirth) avec comme limites extrêmes 86 et 115 mgr.-l. Chez nos malades, nous avons constaté une sérocalcémie comprise entre 88 et 102 mgr.-l.

Différents états physico-chimiques du Ca circulant

C'est dans le plasma qu'ont été identifiés les différents états physico-chimiques du calcium circulant. Ces recherches en partie dues à Rona et Takahashi, Hamburger, Brinkman et Van Dam ont été reprises depuis en donnant, selon les auteurs, des chiffres légèrement variables.

D'après L. Brull, 100 milligrammes de calcium plasmatique se composent de :

1^o 60 à 70 mgr. à l'état de sels diffusibles partiellement ionisés, comprenant une fraction ionisée, 20 mgr. environ, seule physiologiquement active.

2^o 30 à 40 mgr. de calcium colloïdal étroitement uni aux protéines, constituant pour L. Brull une réserve libérant du calcium ionisable lorsque le calcium ionisé fait défaut.

3^o 10 mgr. environ de calcium diffusible, non ionisable, n'étant pas physiologiquement utilisable ; seule cette fraction serait excrétée par le rein.

Le même auteur attache à la concentration en ions Ca une importance comparable à la concentration en ions H, elle serait réglée par des mécanismes analogues. Des tampons, tels les phosphates, les carbonates, les protéines réduiraient l'ionisation lorsque celle-ci aurait tendance à augmenter et, la discordance entre ces phénomènes, constituerait l'indice de troubles du métabolisme du calcium beaucoup plus précis que celui fourni par le dosage du calcium

total du sang qui bien souvent, lors de ces perturbations, peut ne pas varier.

Si l'étude de la calcémie totale renseigne peu sur les modifications pathologiques du métabolisme calcique, il est encore, selon P. Blum « bien hasardeux pour les cliniciens d'échafauder des pathogénies nouvelles en se basant sur des chiffres sur lesquels l'accord des différents auteurs est loin d'être complet », quand il s'agit des différentes fractions du calcium sérique. Cet auteur reconnaît d'ailleurs que la calcémie totale donne encore moins de renseignements, tant sa fixité est remarquable. Récemment Etienne faisait observer qu'il n'y a que des relations très temporaires entre les troubles de la décalcification et le sang dont la fonction est de reprendre, le plus vite possible, son équilibre normal.

Dans les recherches sur les variations du calcium de la bile, nous avons utilisé les variations de la séro-calcémie totale, sans essayer de saisir les modifications des différents états physico-chimiques du sang et de la bile ; il y aurait dans cette étude fort complexe d'importants facteurs à déterminer, susceptibles d'éclairer la pathogénie de la lithiase biliaire.

Variations de la calcémie

Malgré son taux sensiblement constant à l'état normal et même dans la plupart des états pathologiques la calcémie peut varier, sous l'influence de causes très différentes. Nous groupons ci-dessous des

résultats obtenus par les biologistes qui observèrent des modifications du taux du calcium sanguin au cours de circonstances diverses. Dans tous ces résultats, l'importance des variations de la calcémie est loin d'avoir toujours de grandes valeurs, bien souvent les auteurs se sont contentés d'une modification faible, mais constante, pour affirmer une action sur le taux de calcium sanguin. Les conditions dans lesquelles on constate des variations notables sont en réalité très peu nombreuses et se résument à l'action des parathyroïdes, des agents physiques, rayons X et rayons ultra-violets, des préparations d'ergostérols irradiées et des injections intra-veineuses de calcium. Nous aurons l'occasion de communiquer les résultats obtenus chez des malades ayant reçu des injections hypodermiques d'extrait parathyroïdien et intra-veineuses de gluconate de calcium.

Conservant les variations de la calcémie dans les états pathologiques, nous n'indiquons pas de résultats. S'il est incontestable que le taux du calcium sanguin soit fréquemment abaissé dans la tétanie, dans l'ostéomalacie, chez les rénaux avec œdèmes (M. Labbé), augmenté dans la maladie de Recklinghausen, quelquefois modifié dans la lithiase biliaire, bien d'autres variations signalées sont actuellement inconstantes et controversées, ceci étant dû, en partie, à ce que le taux du calcium sanguin est bien souvent un témoin infidèle des modifications profondes du métabolisme calcique.

Action des parathyroïdes

La découverte des parathyroïdes est relativement récente, entrevues par Remak en 1858 puis par Virchow en 1863 leur action physiologique fut étudiée pour la première fois par Sandstrom, puis par Gley en 1891, cet auteur constata que les lapins sont réfractaires à l'extirpation du corps thyroïde, lorsque celle-ci ne s'accompagne pas de l'ablation des deux petites glandes voisines de la glande principale.

C'est en 1893 que Moussu établit que les parathyroïdes ont une propriété particulière et non une action de complément du corps thyroïde, comme Gley l'avait supposé. Puis Kohn (1895) en précisa l'anatomie et décrit quatre glandes distinctes et constantes chez le chat et le lapin. Tirant profit de ces découvertes, Vassale et Générali (1896) extirpant seulement les quatre parathyroïdes tout en respectant le corps thyroïde constatèrent l'apparition d'accidents nerveux, suivis de mort. Dès cette époque, d'autres auteurs, Blumreich et Jacoby, n'ayant pas obtenu de troubles nerveux malgré l'ablation de la glande thyroïde et des glandes voisines contestèrent les théories nouvelles, ils furent suivis dans cette voie par Kiski (1904), Lanz (1905), Swale, Vincent et Jolly (1906), Forsyett (1907) qui n'accordaient pas aux parathyroïdes une indépendance anatomique et physiologique.

Mais Harvier, en 1909, arrivait à des conclusions différentes, la parathyroïdectomie, chez tous les animaux sur lesquels il la pratiqua, déterminait des troubles nerveux dont les plus remarquables furent l'hyperexcitabilité électrique constante, les contractions, les convulsions. Il démontra que les animaux qui survivaient à la parathyroïdectomie totale possédaient des parathyroïdes accessoires, chez le chat principalement Harvier constata l'existence de parathyroïdes aberrantes dans le thymus. L'action particulière des parathyroïdes devenait incontestable. A ces conclusions, l'auteur ajoutait le rôle modérateur des parathyroïdes sur l'excrétion du calcaire.

Erdheim, en 1906, avait montré les rapports des parathyroïdes et du métabolisme calcique, ayant obtenu chez le rat des modifications dentaires après parathyroïdectomie.

Les conséquences précises de la parathyroïdectomie sur le métabolisme du calcium, furent établis en 1909 par Mac Callum et Voegtlin qui notèrent, après les interventions, une hypocalcémie et une augmentation du calcium éliminé par l'urine, ils décrivent ce dernier fait sous le nom de diabète calcique.

Puis Frouin, en 1910, constate sur les animaux privés de parathyroïdes, l'action favorable du régime calcique maintenant entre 11.500 et 15.000 le nombre des leucocytes par millimètre cube, qui chez les autres animaux parathyroïdectomisés sans régime calcique, atteint 50.000 à 58.000 par millimètre cube.

Depuis, de nombreux auteurs, dont récemment

Greenwald, Tweedy W. R. et Chandler S. B., J. Cheymol ont montré que l'ablation totale des parathyroïdes donnait toujours lieu à une hypocalcémie importante, pouvant atteindre la moitié de la valeur normale. L'ablation partielle, en respectant la fonction d'une des glandes ne détermine pas de modifications de la calcémie.

Inversement, les injections d'hormone parathyroïdienne s'accompagnent d'hypercalcémie notable. Ce fait, entrevu par Berman a été exposé, avec beaucoup de précision par J. B. Collip et ses collaborateurs F. P. Clark et J. W. Scott en 1925. Ces auteurs, après avoir utilisé au début une hormone parathyroïdienne provenant du bœuf, active mais impure, sont parvenus à préparer ensuite un extrait purifié et d'action constante.

Chez le chien parathyroïdectomisé, cette hormone en injections intra-veineuses ou plus habituellement sous-cutanées (on peut l'administrer également per os) provoque, quelques heures après, une atténuation passagère des phénomènes morbides et une élévation, passagère aussi, de la calcémie.

Chez l'animal normal on note, après une seule injection, une élévation progressive de la calcémie atteignant un maximum au bout de 5 à 9 heures pour descendre ensuite selon une courbe sensiblement semblable à la courbe ascendante (ce qui montre qu'une injection quotidienne est suffisante). On peut, sans trop d'inexactitude schématiser cette action par une courbe.

Si une deuxième injection est faite, peu de temps après la première, les modifications dans l'aspect général de la courbe représentant les variations de la calcémie, sont légères, le maximum en est plus élevé et le retour à la normale moins rapide.

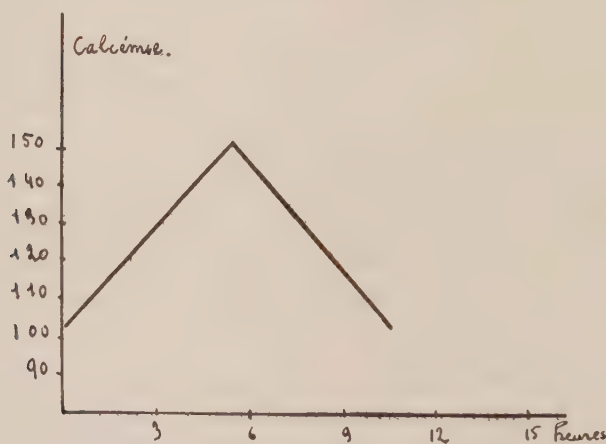


Fig. n° 1

Action d'une injection d'extrait parathyroïdien sur la calcémie (Collip)
(Calcémie en milligramme-litre)

Mais si la deuxième injection est faite au moment où l'hypercalcémie a atteint son maximum, après une légère baisse ou même quelquefois sans baisse on voit la calcémie s'élever à nouveau ; ce que nous représentons par les courbes suivantes, schématisant les graphiques de Collip.

C'est bien souvent après cette deuxième injection que l'on constate le début du syndrome d'hyperpara-

thyroïdie expérimentale caractérisé, tout d'abord, par des vomissements. En cessant les injections dès l'apparition des vomissements, on évite en général l'installation du syndrome complet, diarrhée, somnolence, atonie, collapsus et mort. Avec viscosité considérable du sang et calcémie pouvant atteindre

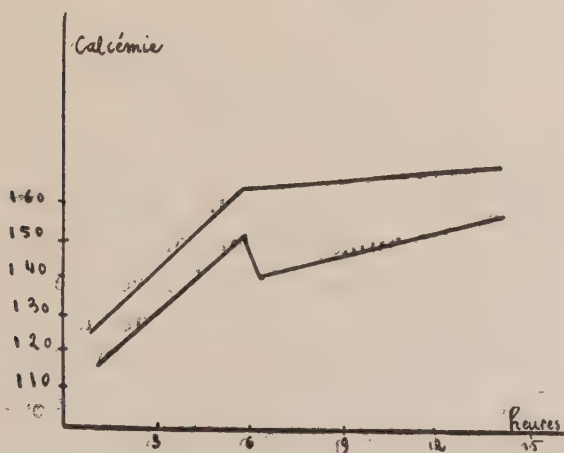


Fig. n° 2

Action de deux injections peu espacées sur la calcémie (Collip)
(Calcémie en milligramme-litre)

230 mgr. L. Quelquefois cependant, après avoir bien supporté une période d'hypercalcémie intense, les animaux mouraient 24 heures environ après, au moment où la calcémie avait déjà baissé.

En espaçant les injections, on obtient des courbes variables, la nouvelle injection donnant toujours lieu,

soit à une augmentation de la calcémie, soit à la prolongation de l'hypercalcémie.

Après avoir, au début de son travail, attaché à la fréquence des injections d'extrait parathyroïdien, une importance plus grande qu'à la dose injectée, Collip a ensuite constaté que l'hypercalcémie est fonction de la quantité utilisée en une seule fois pour des quantités variables.

Nos expériences

Ces résultats expérimentaux ont été introduits dans la médecine humaine et on connaît de nombreux cas de parathyroïdectomie qui furent en général suivis d'une baisse prononcée de la calcémie, (W. A. Oppel, Leriche, Gaudier et Patoir); d'autre part l'injection d'extrait parathyroïdien chez l'homme est maintenant courante. Nous indiquons ci-dessous les variations de la calcémie chez des malades qui reçurent une série d'injections sous-cutanées de 1 cc. d'extrait parathyroïdien. Les injections avaient lieu tous les 2 jours, les séries comprenaient 11 à 14 injections; la sérocalcémie fut déterminée avant, au milieu du traitement (le lendemain d'une injection) et à la fin du traitement (le lendemain de la dernière injection). Plusieurs de ces traitements ont été faits chez des malades ayant reçu, au cours des semaines précédentes, des injections intra-veineuses de gluconate de calcium, il s'en suivit que la calcémie

lorsque l'administration de l'extrait parathyroïdien fut entreprise, n'avait pas repris complètement sa valeur normale (calcémie en milligramme-litre).

M^{me} Hum., 43 ans, possède avant tout traitement une sérocalcémie de 99 mgr.L., après 6 injections d'extrait parathyroïdien 112 mgr. L., après 12 injections 129 mgr. L.

M^{me} Deb., 34 ans, avant tout traitement, avait une sérocalcémie de 109 mgr. L., après 7 injections 136 mgr. L.; après 14 injections 155 mgr. L.

M^{me} Pet., 48 ans (fig. 5), eut une sérocalcémie initiale à 88 mgr. L., après 6 injections 126 mgr. L., après 12 injections 120 mgr. L.

M^{lle} Gis., 43 ans, avait dans les semaines précédentes reçu des injections intra-veineuses de gluconate de calcium. Avant son traitement, elle avait une sérocalcémie de 109 mgr. L., après 7 injections d'extrait parathyroïdien 138 mgr. L., après 14 injections 144 mgr. L.

M. Foug., 52 ans, reçut quelques semaines avant, des injections intra-veineuses de gluconate de calcium. Avant la première injection d'extrait parathyroïdien, sa sérocalcémie était de 92 mgr. L., après la 6^e injection 117 mgr. L., après la 12^e injection 133 mgr. L.

M^{me} Lié., 47 ans, eut également avant le traitement parathyroïdien, des injections intra-veineuses de gluconate de calcium. La veille de la première injection d'extrait parathyroïdien, elle

avait une sérocalcémie de 104 mgr. L., après 6 injections 143 mgr. L., après 11 injections 159 mgr. L.

M^{me} Bac., 44 ans, avait aussi, quelques semaines avant, reçu des injections intravéineuses de gluconate de calcium. Sa sérocalcémie avant le traitement parathyroïdien était de 107 mgr. L., après 6 injections, elle fut de 128 mgr. L., après 12 injections 121 mgr. L.

Ces courbes, fig. n^o 3, bien qu'elles ne nous indiquent que grossièrement les variations de la calcémie qui ont dû, d'après les données établies par Collip, suivre chaque injection, nous permettent de constater que les injections d'extrait parathyroïdien ont toujours été suivies d'un accroissement de la calcémie dans la première partie du traitement. Cet accroissement fut deux fois important, supérieur à 38 %. Il ne semble pas que les injections intraveineuses de gluconate de calcium antérieures aient modifié les réactions des malades puisque des deux sujets qui présentèrent les plus fortes élévations, l'un d'entre eux, M^{me} Lié., avait reçu quelques semaines avant du gluconate de calcium tandis que l'autre, M^{me} Pet. n'avait subi aucun traitement avant de recevoir les extraits parathyroïdiens. On note ensuite 4 accroissements de la valeur de la sérocalcémie supérieur à 20 % et un de 13 %.

Les courbes, dans leur seconde portion, sont moins superposables, elles sont le plus souvent ascendantes, mais si l'on constate toujours, à la fin du traitement

une sérocalcémie supérieure à la sérocalcémie initiale, avec chez certains sujets des augmentations très importantes, une fois 55 %, trois fois plus de 40 %, deux fois plus de 30 % et une fois 13 %, nous avons

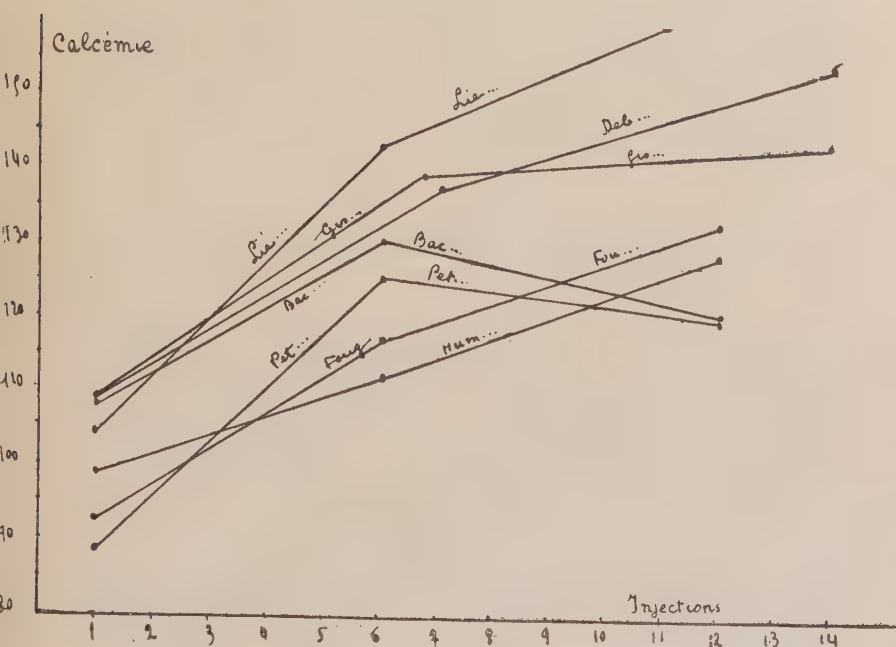


Fig. n° 3

Variations de la sérocalcémie au cours des injections sous-cutanées, faites tous les 2 jours, de 1 cc. d'extrait parathyroïdien.

constaté deux fois, après la 6^e injection, une baisse légère, le troisième échantillon de sérum sanguin ayant une teneur en calcium inférieure de 6 % à celle du second.

Il semble donc que l'on puisse affirmer que l'extrait

parathyroïdien, en injection sous-cutanées de 1 cc. tous les deux jours détermine une hypersérocémie notable dès les six premières injections, allant généralement en s'accroissant pour atteindre une valeur importante après la douzième injection. Vers la fin du traitement, peut apparaître quelquefois une baisse légère, même dans ces cas, le taux du calcium dans le sérum reste bien au-dessus de sa valeur initiale.

Actions des rayons ultra-violets et des rayons X

Bien qu'utilisée depuis longtemps comme moyen de thérapeutique l'action de la lumière solaire, sur le métabolisme du calcium n'a été précisée que ces dernières années. Hueschinsky, en 1919, constata que les rayons ultra-violets possédaient un pouvoir anti-rachitique important, depuis l'action des rayons ultra-violets sur le métabolisme du calcium a été souvent étudiée, les auteurs cependant portèrent beaucoup plus leur attention sur l'action anti-rachitique que sur les modifications de la calcémie après irradiation. Parmi ceux qui étudièrent l'action des rayons ultra-violets sur la calcémie, citons P. Woringer, de Strasbourg, qui en 1923, avec un appareil de 3000 bougies, à une distance de 50 centimètres à 90 centimètres irradiait des enfants pendant des durées de 5 à 10 minutes, un jour sur le dos, le lendemain sur la face antérieure du corps, constata que

les hypocalcémies initiales des jeunes malades disparaissaient au bout de 1 à 4 semaines pour atteindre un taux normal. Jamais cependant, il n'observa d'hypocalcémie.

De Gennes, au contraire, en 1924 obtint dans deux séries d'expériences, l'une avec la lampe à arc de carbone, l'autre avec la lampe de quartz à vapeurs de mercure, des élévations notables du calcium sérique. Nous reproduisons ici quelques-uns de ses chiffres, dosage par la méthode de dosage de Guillaumin.

EXPÉRIENCES DE DE GENNES

Lampe à arc de carbone, distance 1 m. 20.

Durée des séances 30 minutes environ.

Sérocalcémies en mgr.-l.

Maladies	Initiales	8 séances	16 séances	24 séances	30 jours après la dernière
Rachitisme ..	91	108	120	—	116
Anémie.....	89	95	95	108	108
Rachitisme: ..	95	95	103	108	116
Rachitisme ..	79	96	116	116	116

Lampe de quartz.

Durée des séances 2 à 12 minutes environ.

Sérocalcémies

Maladies	Initiales	8 séances	16 séances	24 séances
Rachitisme	90	104	111	108
»	98	102	101	—
»	89	96	98	101

Signalons que J. Cheymol en irradiant des chiens, épilés par le monosulfure de sodium, pendant une période de 22 jours, durée des séances 20 minutes, fréquence tous les 2 jours a constaté une légère hypocalcémie. On peut d'après les hypothèses actuelles expliquer partiellement ces résultats ; en effet l'action hypercalcémiante des irradiations serait due à l'activation, par les rayons U.-V., des substances grasses sécrétées par la peau — ces corps absorbés ensuite par le tissu cutané agiraient sur l'organisme comme les stérols irradiés. Il est possible que la peau du chien, par sa sécrétion ou par son absorption puisse ne pas donner lieu à la formation ou au passage dans l'organisme des substances actives, d'autre part, au cours des expériences de Cheymol les chiens furent épilés deux fois par le monosulfure de sodium et cette mesure contribua peut-être à modifier sen-

siblement les échanges au niveau du revêtement cutané.

Les rayons X semblent avoir une action considérable mais passagère sur la calcémie, L. Langeron, Desplats, Paget et Quemere ont noté irradiant la région des surrénales ou du sympathique cervical, une augmentation se manifestant 6 heures après l'irradiation pouvant atteindre 60 à 120 % et durant environ 24 heures, puis une baisse secondaire, importante aussi, ramenant la calcémie au-dessous de son taux normal et enfin, une réascension donnant le plus souvent un peu d'hypercalcémie, apparaissant vers le 20^e jour après l'irradiation et durant 10 jours. Les doses employées furent de 1.000 R par séance (ionomètre de Salomon) répétées 4 fois à quelques jours d'intervalle. Les auteurs ont constaté que 4 doses ne donnent pas une hypercalcémie plus élevée qu'une seule, mais l'effet persiste plus longtemps. Ils signalent que Pozzi avant eux n'avait pas trouvé de modifications après l'irradiation des surrénales de l'homme et que Zung et Labarre chez le chien notèrent qu'il n'y avait pas d'action à doses modérées mais une légère hypercalcémie pouvant durer 24 heures pour des doses un peu plus fortes 100 à 175 R, bien que les doses moyennes 250 à 700 R furent sans action et que les doses fortes 800 à 1000 R déterminèrent de l'hypocalcémie.

Ces recherches, très récentes, ne permettent pas encore de préciser dans quelles mesures certains éléments de l'organisme, en particulier les parathy-

roïdes interviennent pour modifier le taux du calcium sanguin notamment au cours de l'irradiation du sympathique cervical.

Action des stérols irradiés

Nous avons signalé, parmi les fixateurs du calcium, les stérols irradiés, ces corps ont en effet pris une place importante en thérapeutique depuis les travaux de Hess, Steinbock, Black, Rosenheim, Webster, Windaus à l'étranger, Ch. Tanret en France. Les préparations d'ergostérol irradié se sont montrées particulièrement actives à tel point que certains auteurs ont pu obtenir, en utilisant il est vrai des doses considérables, d'importantes calcifications, prédominant sur le système artériel, il semblerait que le calcium passe du tissu osseux dans le tissu élastique. (Levaditi et Li Yuan Po, Simonnet et Tanret). L'action de l'ergostérol irradié sur la calcémie n'est pas moins remarquable (Lesné, Dubois et Simonnet). Dans des expériences récentes J. Cheymol utilisant une préparation commerciale réellement active (selon l'auteur elles ne le seraient pas toutes) a constaté après l'ingestion de 0,0025 gr. et 0,01 gr. par kg. de chien pendant 20 jours et 0,005 gr. durant 23 jours, des augmentations constantes de la calcémie atteignant 20 à 60 % ; chez un chien ingérant chaque jour 0,005 gr. par kg. pendant 23 jours l'augmentation fut de 106 %. D'autre part, en pratiquant la parathyroïdectomie sur des animaux ayant ingéré de l'ergostérol

pendant les jours qui précédèrent l'ablation l'auteur observa des survies importantes. Chez un chien qui survécut 169 jours le taux du calcium dans le sérum pendant la survie resta bas et oscilla entre 80 et 70 mgr. L., soit 30 % inférieur à son taux initial. L'animal demeura en excellent état et ne présenta pas de polypnée, ni de crise convulsive, ni de tremblement.

Action des sels de Ca

Les sels de calcium ont une action bien différente sur la calcémie selon qu'ils sont administrés par la voie intestinale ou en injections, sous-cutanées et intra-veineuses.

L'action des sels de calcium en ingestion, malgré les nombreuses recherches entreprises depuis longtemps déjà, H. Weiske 1871, J. Forster 1873, E. Voit 1880, H. Aron et R. Sebauer 1908, Patterson 1908, est encore mal définie. Il semble qu'à doses moyennes les composés calciques ingérés n'ont pas d'action sur la calcémie pour Guy W. Clark, Salvesen, Hastings et Mc.Intosh, Denis et Minot, et si Goitein en 1906 et Voorhoen en 1911 ont pu obtenir des résultats différents, leur méthode de dosage, selon Clark, est douteuse.

On admet plus généralement que les sels de calcium modifient la calcémie à fortes doses. C'est en administrant 10 grammes de calcium que Harkenstein, ainsi que Fraser ont constaté une légère hypercalcémie. Cependant Salvesen, Hastings et

Mc. Intosh, même avec des doses considérables, 10 grammes pendant 9 jours puis 13,5 gr. pendant 4 jours dans un cas et 15 grammes fractionnées en deux prises journalières pendant 6 jours dans un autre cas ont constaté avec le CaCl_2 , chez deux jeunes hommes néphrétiques, aucune modification de la calcémie mais l'apparition de douleurs abdominales et c'est seulement, en employant chez les chiens des doses très importantes 15 grammes et 20 grammes de CaCl_2 que ces auteurs constatèrent, en même temps que de la dépression, de la perte de l'appétit, et une diminution du Pb sanguin, une calcémie augmentée de 20 %.

Le moment auquel on doit administrer le calcium per os paraît avoir une importance, son action étant d'autant plus grande que le séjour dans le tractus digestif est plus long. Or les sels de calcium sont laxatifs et c'est en les donnant, selon Liebermann, après les repas que l'on évite le plus l'accélération du transit intestinal, cet auteur a obtenu avec le gluconate de calcium en ingestion des hypercalcémies atteignant leur plus grande valeur 4 heures après l'ingestion, pour des doses de 3 à 4 grammes.

C'est à J. C. Rey que nous devons une des premières observations sur les modifications de la calcémie au cours des injections intraveineuses de calcium. Cet auteur, après avoir injecté dans une veine 0,80 gr. de CaO constata une augmentation de la calcémie qui dura 4 jours. Depuis ces expériences ont été souvent reprises et si l'on obtint toujours de

l'hypercalcémie elle fut d'une durée beaucoup plus brève que celle indiquée par Rey. Cette action passagère a été également signalée pour les injections sous-cutanées de calcium. C'est ainsi que Clark a obtenu, en injectant sous la peau le CaCl_2 des augmentations du taux du calcium du sang total passant de 101 mgr. L. à 117 mgr. L. dans un cas et de 122 mgr. L. à 131 mgr. L. dans un autre cas. Ces modifications apparaissent 75 minutes environ après l'injection pour disparaître ensuite très rapidement, 2 h. 1/2 à 3 heures après l'injection la calcémie était normale et même dans un cas légèrement plus basse qu'initialement.

Les injections intra-veineuses donnent des résultats identiques, 0,20 gr. de Ca, sous forme de CaCl_2 firent monter la calcémie totale de 81 mgr. L. à 110,5 mgr. L. en 70 minutes. Mais 4 heures après l'injection le taux du calcium dans le sang n'était plus que de 74,4 mgr. L. (Clark)

Salvesen, Hasting et Mc Intosh ont obtenu des résultats semblables, trois chiens ayant respectivement reçu 0,50 gr., 0,75 gr. et 1,10 gr. de CaCl_2 présentèrent 1 heure après de l'hypercalcémie qui disparut à la 5^e heure. L'injection sur un quatrième chien provoqua la mort par troubles cardiaques. Un autre auteur, A. L. Liebermann, sans cependant signaler d'accidents pense que l'injection intra-veineuse de sels de calcium est dangereuse et risque de déterminer une coagulation intravasculaire subite ; il conseille d'employer la voie hypodermique.

Nous ne pensons pas que l'injection intra-veineuse des sels de calcium soit dangereuse, tout au moins l'injection du gluconate, lorsque l'on observe la précaution essentielle et générale pour toutes ces injections d'introduire lentement le liquide dans la circulation. Nous n'avons jamais observé le moindre accident et récemment J. Tinel et M. Bolgert pratiquèrent 2.400 injections intraveineuses de gluconate de calcium sans accident sérieux.

Nos expériences

L'examen des résultats publiés par les différents auteurs montre que si les injections intra-veineuses de calcium sont suivies d'hypercalcémie, ce phénomène est toujours passager. Nos observations sur ce sujet sont un peu différentes, nous avons constaté, quelques semaines après les injections la persistance d'une très légère hyperséro-calcémie. Il est vrai qu'il ne s'agissait plus d'une injection isolée mais d'une série de 11 à 12 injections.

Nous indiquons ci-dessous les variations de la sérocalcémie chez les malades qui ont reçu des injections de gluconate de calcium. Les injections furent faites tous les jours à la dose de 5 cc. d'une solution à 1/10. Les échantillons sanguins pour le dosage du calcium furent prélevés, avant le traitement, au milieu avant l'injection quotidienne et le lendemain de la dernière injection.

*Variations de la Sérocalcémie en mgr.-litre
chez des malades ayant reçu des injections I. V.
de gluconate de calcium.*

Malades	Sérocalcémie avant inject.	Sérocalcémie après 5 ou 6 injections	Sérocalcémie après 11 ou 12 injections	Observations
M ^{me} Bac. 44 ans	95	117	132	34 jours après la fin du traite- ment la séro-calcémie est de 107.
M ^{me} Lié. 47 ans	102	126	140	17 jours après la fin du traite- ment la séro-calcémie est de 104.
M ^{lle} Gis. 43 ans	102	129	144	45 jours après la fin du traite- ment la séro-calcémie est de 109.
M. Foug. 52 ans	90	125	130	30 jours après la fin du traite- ment la séro-calcémie est de 106.
M ^{me} Dek. 48 ans	96	132	156	—

Les augmentations de la sérocalcémie ont été au milieu du traitement de 22 %, 24 %, 27 %, 35 %, 36 % à la fin du traitement elles étaient de 37 %, 38 %, 42 %, 40 %, 60 %.

Nous avons donc obtenu, avec les injections intra-veineuses et quotidiennes de 5 cc. de gluconate de

calcium à 1 /10 une augmentation de la sérocalcémie régulière et constante chez tous les malades.

D'autre part plusieurs semaines après la fin du traitement nous avons constaté la persistance d'une sérocalcémie très légèrement supérieure à la calcémie initiale.

Action du KCl, NaCl, de l'acide lactique, etc.

Injectées par la voie intraveineuse de nombreuses substances semblent pouvoir modifier la calcémie, d'après J. Toscano Rico les injections de KCl, chez le chien, détermineraient une hypercalcémie légère apparaissant 10 minutes après l'injection, le chlorure de sodium aurait une action inverse ou nulle. Selon Broun et M^{me} Stozanova, l'acidose obtenue chez le chien en injectant par voie veineuse de l'acide lactique dilué augmente le calcium total et le calcium ultra filtrable, l'alcalose obtenue en injectant une solution de soude provoquerait une diminution importante, 38 % à 62 % du calcium ultra filtrable. L'injection quotidienne de fluorure de sodium en solution à 1 % diminue la calcémie de 17,6 à 14,5 % (A. Pavlovic et S. B. Bogdanovic). Les citrates à doses élevées abaisseraient le taux du calcium total et surtout le rendraient ultra filtrable.

Action du foie

Le foie a certainement un rôle important dans le métabolisme du calcium. Mouriquand et Bertoye ont

noté qu'il est souvent hypertrophié et déficient chez les rachitiques et les spasmophiliques, récemment Nitzescu sur des chiens porteurs de lésions hépatiques a constaté une tendance à l'abaissement du calcium sérique. Provoquant l'insuffisance hépatique par le phosphore il étudiait ensuite chez l'animal les modifications de la calcémie après l'injection d'extrait parathyroïdien.

Variations de la calcémie chez le chien présentant des lésions hépatiques provoquées par le Phosphore (Nitzescu).

	Avant	Après inj. de 1 cc. de pathormone de Collip.				
		4 h.	8 h.	12 h.	24 h.	48 h.
Normal	mgr. L. 129	mgr. L. 130	mgr. L. 146	mgr. L. 150	mgr. L. 144	mgr. L. 131
Intoxiqué	128	—	122	120	119	110
Rétabli	119	127	131	137	130	—

Chez le chien intoxiqué nous constatons une baisse de la calcémie au-dessous de son taux normal et cela malgré l'injection d'extrait parathyroïdien (il serait intéressant de connaître les variations de la calcémie chez un chien intoxiqué mais n'ayant pas reçu d'extrait de Collip). Il apparaît également que le chien porteur d'une atteinte hépatique ancienne

et semblant rétabli présente après l'injection d'extrait parathyroïdien une augmentation de la calcémie plus faible que celle du sujet sain.

Modificateurs de la calcémie dont l'action est faible ou mal établie

Des autres modificateurs de la calcémie nous ferons une énumération très rapide car leur action est ou très faible ou encore mal établie.

Le système neuro-végétatif, bien qu'étant probablement un des facteurs modifiant le métabolisme du calcium a donné lieu à des recherches dont les résultats ne sont pas concordants. L'ablation des testicules, des ovaires, de la rate, semble modifier très peu la calcémie. Chez les malades hystérectomisées depuis 7 à 10 mois les calcémies sont normales d'après Guillaumin.

Le repas est sans effet sur le taux du calcium sanguin, nous verrons qu'il n'en est pas de même pour le taux du calcium biliaire.

Le métabolisme du calcium varie avec les âges, dans la vieillesse il se produit une diminution du calcium du squelette au profit du système vasculaire et de certains tissus ; la calcémie varie peu.

Au niveau du sang on constate une différence légère entre le taux du calcium veineux et artériel ; le sang veineux étant plus riche en calcium (Binet et Blanchetierre, J. Cheymo¹). L'asphyxie augmente la teneur en calcium du sang, inversement la calcémie

du chien chloralosé soumis à une ventilation pulmonaire intense est légèrement abaissée.

Sur des chiens auxquels on préleva 100 cc. de sang toutes les 5 minutes, jusqu'à la mort, Cheymol constata une hypercalcémie terminale de 6 % environ sans modifications importantes au cours de l'expérience. En pratiquant des saignées de 100 cc. tous les deux jours le même auteur nota un abaissement graduel de la calcémie atteignant 16 % ; il retrouva une hypocalcémie de la même importance chez les chiens porteurs d'une plaie infectée ou d'une suppuration sous-cutanée succédant à l'injection d'essence de térébenthine.

LE CALCIUM DE LA BILE

La bile normale est relativement riche en calcium. Des biles A, B et C la bile B présente le taux le plus important ; les biles hépatiques et duodénales ont des teneurs voisines, un peu plus élevée pour la bile hépatique.

Taux du Ca dans la bile

Les auteurs donnent en général la teneur en calcium de la bile vésiculaire. Fowweather et Collinson, désirant obtenir des chiffres moyens normaux ont analysé cette bile sur des cadavres d'accidentés, employant avec une légère adaptation la méthode de Kramer et Tisdall, ils ont obtenu des chiffres variant entre 142 mgr. L. et 270 mgr. L. Chez le chien, Drury indique des teneurs comprises entre 228 et 380 mgr. L. Pour le même animal Ed. Andrews et L. Hrdina donnent des taux beaucoup plus élevés, voisins de 500 mgr. L.

Prélevant la bile au moyen du tubage duodéal et provoquant le plus souvent l'excrétion vésiculaire par l'huile d'olives tiédie nous avons obtenu chez des malades souffrant d'affections hépatiques, vésicu-

laïres ou intestinales des chiffres variant entre 59 mgr. L. et 128 mgr. L. pour la bile A, 90 mgr. L. à 178 mgr. L. pour la bile C et 99 mgr. L. à 284 mgr. L. pour la bile B. Notons que si la teneur en calcium de la bile vésiculaire fut 2 fois inférieure à 116 mgr. L. dans les 5 autres cas elle était supérieure à 188 mgr. L. (189-229-253-284-194).

Variations du taux du Calcium biliaire

Si le taux du calcium dans la bile chez le sujet normal ne subit que des modifications légères la quantité de calcium excrété par cette voie en 24 heures est essentiellement variable avec les individus. Nous devons à Drury des connaissances importantes sur ces questions. La bile de 5 chiens normalement nourris, prélevée par cathétérisme du cholédoque pendant des périodes allant de 17 à 60 jours lui révéla une concentration en calcium sensiblement la même chez tous les sujets. Mais la quantité de bile recueillie quotidiennement était sujette à de grandes variations et modifiait considérablement la masse du calcium émise par les voies biliaires. Continuant ses observations en faisant intervenir les jeûnes prolongés et les régimes sans eau il constata que la sécrétion biliaire, ralentie par ces conditions, s'accompagne d'une augmentation de la concentration calcique dans la bile. Inversement si après de tels régimes Drury administrait une alimentation nor-

mais le flux abondant de bile ainsi déterminé était pauvre en calcium.

Malgré ces modifications compensatrices la quantité totale de calcium émise par la bile en 24 heures au cours des régimes de restriction était bien inférieure à la normale ; il est vrai que la sécrétion biliaire n'était quelquefois plus que le $1/30$ de la sécrétion habituelle.

Action des sels de Ca

Le même auteur a étudié les effets d'une nourriture riche en calcium sur le taux du calcium de la bile. Après avoir fait jeûner un chien pendant trois jours il lui donna 1.000 grammes d'un mélange composé de pain, lait et poudre d'os et obtint un flux de bile abondant mais non différent en concentration calcique du flux obtenu dans des conditions identiques avec un mélange dépourvu de poudre d'os. D'importantes doses de lactate de calcium (40 grammes et 80 grammes) administrées par le tube gastrique furent sans action sensible sur l'excrétion du calcium par la bile.

Essayant alors les injections intraveineuses de CaCl_2 , certains chiens reçurent 3 injections de 10 cc. d'une solution à $1/10$, à 2 heures d'intervalle, d'autres 2 injections seulement à 5 heures d'intervalle il ne nota pas de modifications appréciables dans la concentration du calcium de la bile.

Si les injections intra-veineuses de calcium prati-

quées par Drury furent sans effet sensible sur la concentration en calcium de la bile nous sommes autorisés à supposer qu'elles furent, ni assez nombreuses, ni assez espacées. D'autres auteurs, Guassardo, Mirwisch, Sacks et Schur reconnaissent aux variations de la calcémie une influence sur le calcium biliaire et nous-mêmes chez les malades dont nous donnons ci-dessous les taux du calcium de la bile aux différentes valeurs de la calcémie avons constaté une relation étroite entre le calcium du sang et celui de la bile.

Nos observations

Ce fut sur des malades souffrant d'affections hépatiques, vésiculaires, ou intestinales légères, que nous prélevâmes la bile, par tubage duodénal et excretion vésiculaire à l'huile d'olives tiédie, dans l'heure où avaient lieu les prises de sang. Une malade subit une série d'injections intra-veineuses de gluconate de Ca, d'autres une série d'extrait parathyroïdien, enfin chez la plupart nous eûmes l'occasion de pratiquer quelques semaines après l'administration du gluconate de Ca, des injections parathyroïdiennes.

Dans certains cas nous indiquerons la valeur du rapport $\frac{\text{Taux du Ca de la bile B}}{\text{Taux du Ca de la bile C}}$ qui semble malgré les légères causes d'erreurs provenant de la récolte des biles par le tube d'Einhorn assez bien caractériser le pouvoir concentrateur vésiculaire pour le calcium.

Variables avec les différents sujets ce quotient s'est montré relativement constant chez le même individu aux différentes phases des modifications de la teneur en calcium de la bile.

Il se pourrait que la concentration du calcium dans la vésicule soit faite proportionnellement à son taux dans la bile hépatique et selon un rapport propre à chaque organisme.

— M^{me} Dek.

Injectons I. V. de Gl. de Ca.

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 5 Inj.	Après 12 Inj.
Sérocalcémie	96	132	156
Ca de la Bile A	59	78	72
Ca de la Bile B	115	118	187
Ca de la Bile C.	90	100	127
Rapport $\frac{B}{C}$	1,27	1,18	1,47

La faible teneur en calcium de la bile A dans le troisième échantillon (après 12 injections), nous donnant une courbe descendante s'explique en partie par une dilution de la bile dans le liquide duodénal

au cours du tubage. En effet pour la bile A initiale nous avons une concentration en pigments biliaries de 55 milligrammes elle n'est plus que de 40 milli-

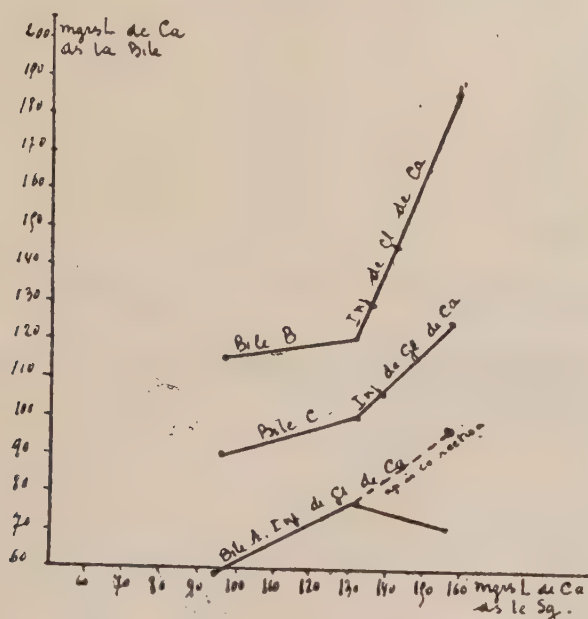


Fig. n° 4. — M^{me} Dek.

Variations du calcium biliaire au cours des variations de la calcémie.

grammes pour la bile A après 12 injections. Une correction proportionnelle nous donnerait pour cette bile le chiffre 99 (au lieu de 72).

— M^{me} Deb.

Injections hypodermiques d'extrait parathyroïdien

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 7 Inj.	Après 14 Inj.
Sérocalcémie	109	136	155
Ca de Bile A.....	79	84	124
Ca de Bile B.....	99	124	144
Ca de Bile C	—	100	127
Rapport $\frac{B}{C}$	—	1,24	1,12

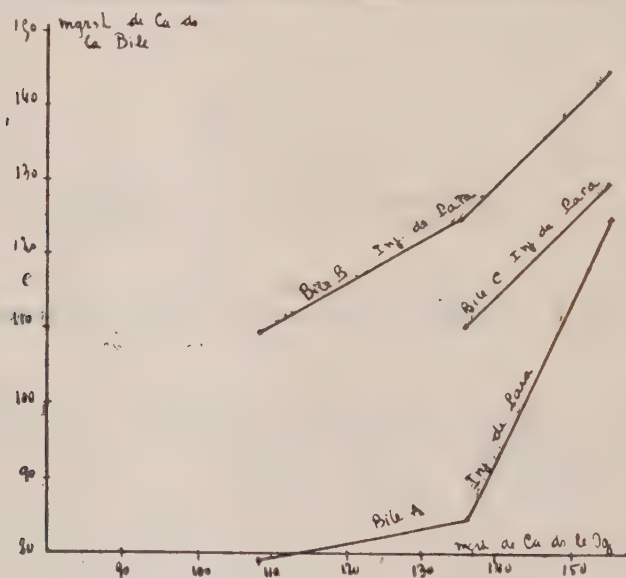


Fig. n° 5. — M^{me} Deb.

Variations du Ca biliaire au cours des variations de la calcémie.

— M^{me} Pet.

Injectons hypodermiques d'extrait parathyroïdien

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 6 Inj.	Après 12 Inj.
Sérocalcémie	88	126	120
Ca bile A	128	119	141
Ca bile B	194	197	203

Nous notons une légère discordance entre les biles A initiale et A après 6 injections sans toutefois pouvoir l'expliquer par la concentration en pigments qui est peu différente pour ces 2 biles.

Pour les malades suivants nous avons pu, quelques semaines après les injections de gluconate de Ca, faire une série d'injections sous-cutanées d'extrait parathyroïdien.

Plus importante que l'hypercalcémie légère persistant plusieurs semaines après les injections de gluconate de calcium intra-veineux nous avons noté chez nos malades une persistance sensible, dans les mêmes conditions, de l'augmentation du taux du calcium biliaire, sauf cependant dans 1 cas (Mad. Lié.)

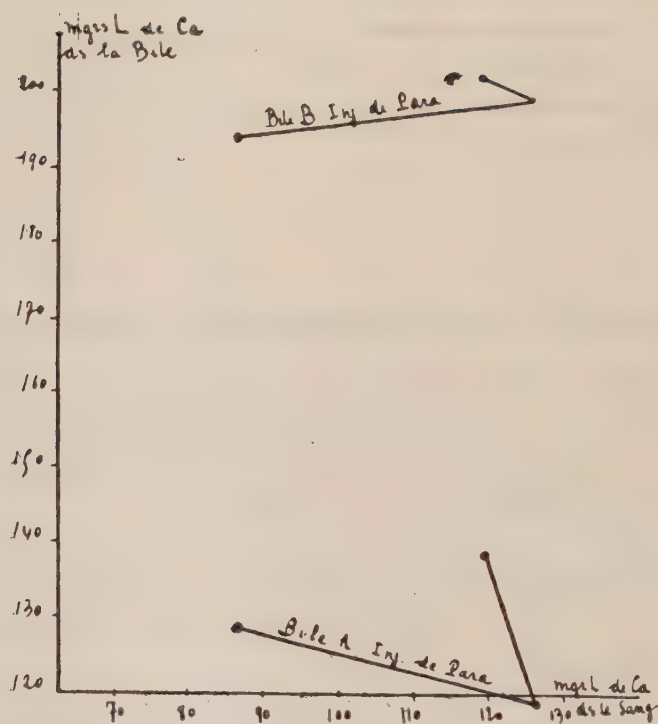


Fig. n° 6. — Mme Pet.

Variation du Ca biliaire au cours des variations de la calcémie.

— Mme Gis.

1^o Injections I. V. de gluconate de Ca

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 6 Inj.	Après 11 inj.
Sérocalcémie	102	129	144
Ca Bile A	90	87	95
Ca Bile B	229	298	319
Ca Bile C	134	147	153
Rapport $\frac{B}{C}$	1,70	2,02	2,08

2^o 45 jours plus tard injections d'extrait parathyroïdien

Teneur en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 7 Inj.	Après 14 Inj.
Sérocalcémie	109	138	144
Ca Bile A	88	99	104
Ca Bile B	243	252	287
Ca Bile C	137	90	142
Rapport $\frac{B}{C}$	1,77	2,80	2,02

Il nous est difficile d'expliquer la teneur anormalement faible en calcium de la bile C après la 7^e injection, il est probable que cette bile a été diluée au

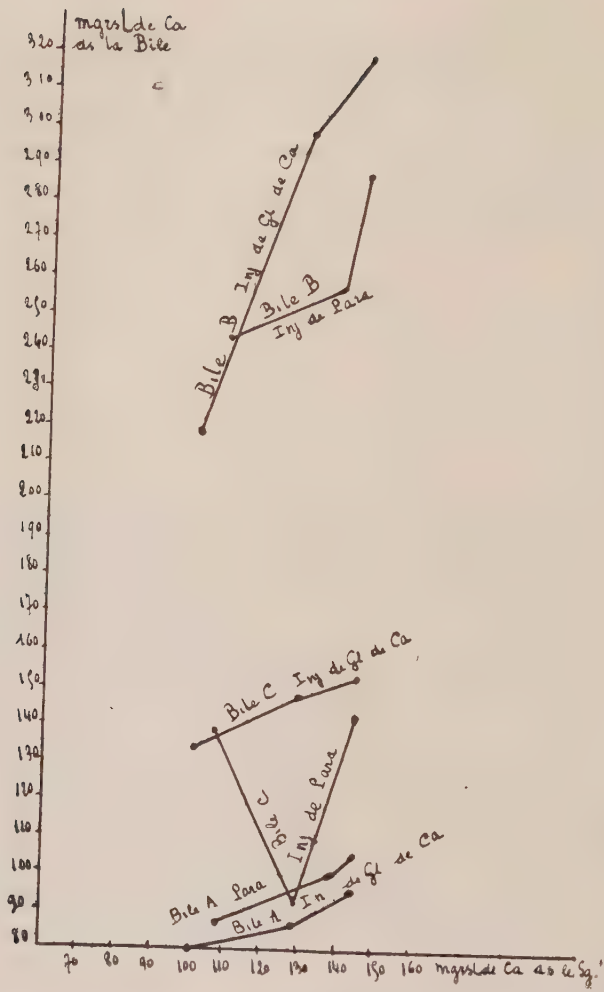


Fig. n° 7. — Mme Gis.
Variations du Ca biliaire au cours des variations de la calcémie.

cours de son prélèvement, sa concentration en pigments biliaires étant un peu plus faible que celle de la bile C initiale.

— M^{me} Lié.

1^o Injections I. V. de gluconate de calcium

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 6 Inj.	Après 12 Inj.
Sérocalcémie	102	126	140
Ca Bile A	—	216	223
Ca Bile B.....	284	328	347
Ca Bile C	151	163	174
Rapport $\frac{B}{C}$	1,88	2,01	1,99

2^o 17 jours plus tard injections d'extrait parathyroïdien

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 6 Inj.	Après 11 Inj.
Sérocalcémie	104	143	159
Ca Bile A	124	180	—
Ca Bile B.....	271	312	—
Ca Bile C	142	187	—
Rapport $\frac{B}{C}$	1,2	1,6	—

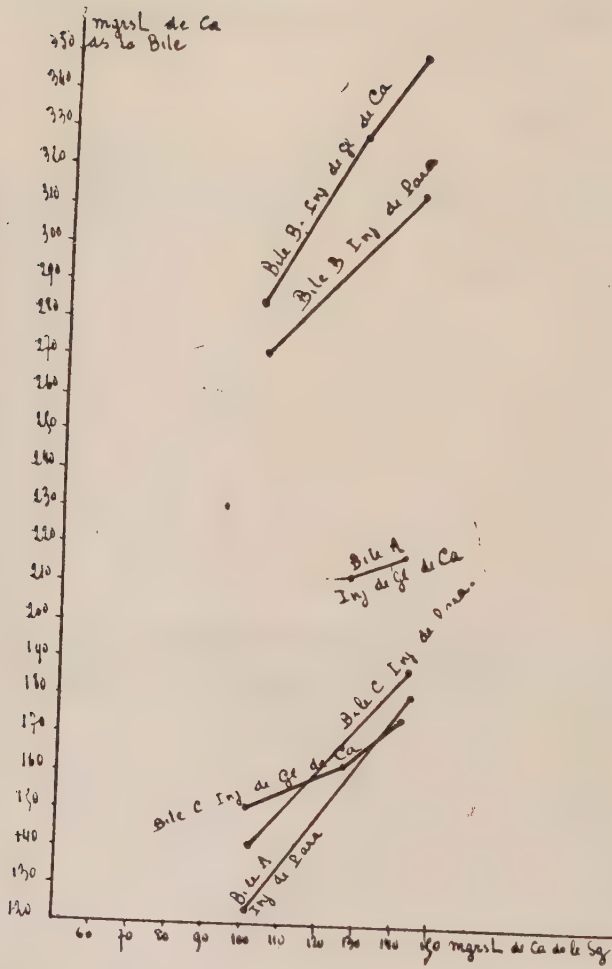


Fig. n° 8. — Mme Lié.
Variations du Ca de la bile au cours des variations de la calcémie.

— M^{me} Bac.

1^o *Injection I. V. de gluconate de Ca*

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 5 inj.	Après 10 Inj.
Sérocalcémie	95	117	132
Ca Bile A	—	137	143
Ca Bile B.....	253	312	343
Ca Bile C	178	208	222
Rapport $\frac{B}{C}$	1,42	1,50	1,54

2^o 34 jours plus tard injections d'extrait parathyroïdien

Teneur en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 6 Inj.	Après 12 Inj.
Sérocalcémie	107	128	121
Ca Bile A	134	126	137
Ca Bile B.....	287	368	339
Ca Bile C	200	231	218
Rapport $\frac{B}{C}$	1,43	1,59	1,55

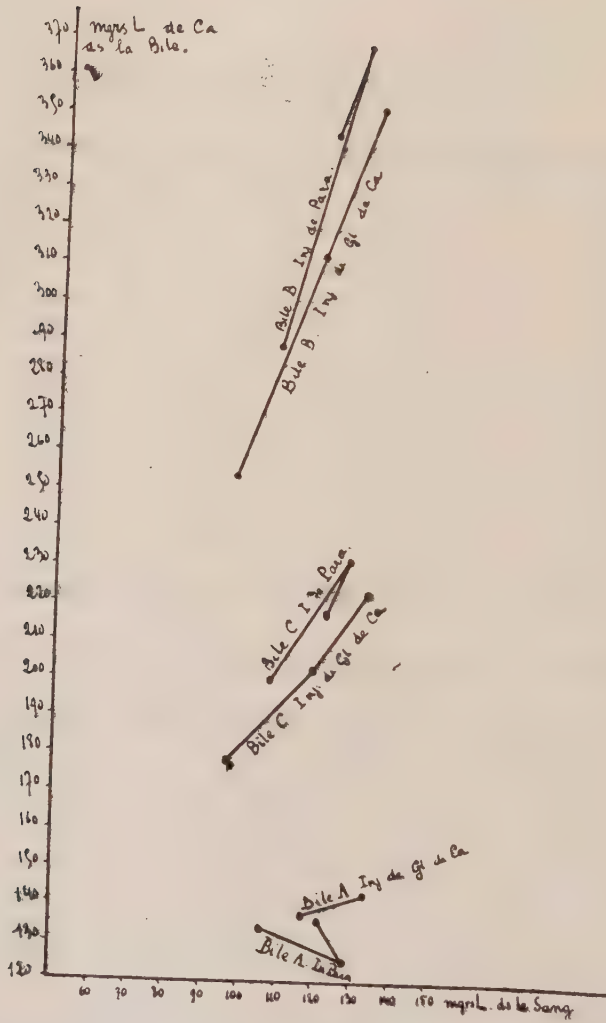


Fig. n° 9. — Mme Bac.
Variations du Ca de la bile au cours des variations de la calcémie.

— M. Fou.

1^o *Injections intraveineuses de gluconate de Ca*

Teneurs en Mgr. L.	Avant Inj.	Après 6 Inj.	Après 12 Inj.
Sérocalcémie	90	125	130
Ca Bile A	122	142	150
Ca Bile B.....	189	217	234
Ca Bile C	168	182	189
Rapport $\frac{B}{C}$	1,12	1,19	1,23

2^o *30 jours plus tard injections d'extrait parathyroïdien*

Teneurs en Mgr. L.	Avant inj.	Après 6 Inj.	Après 12 Inj.
Sérocalcémie	92	117	133
Ca Bile A	135	153	159
Ca Bile B.....	229	243	247
Ca Bile C	173	181	187
Rapport $\frac{B}{C}$	1,32	1,34	1,32

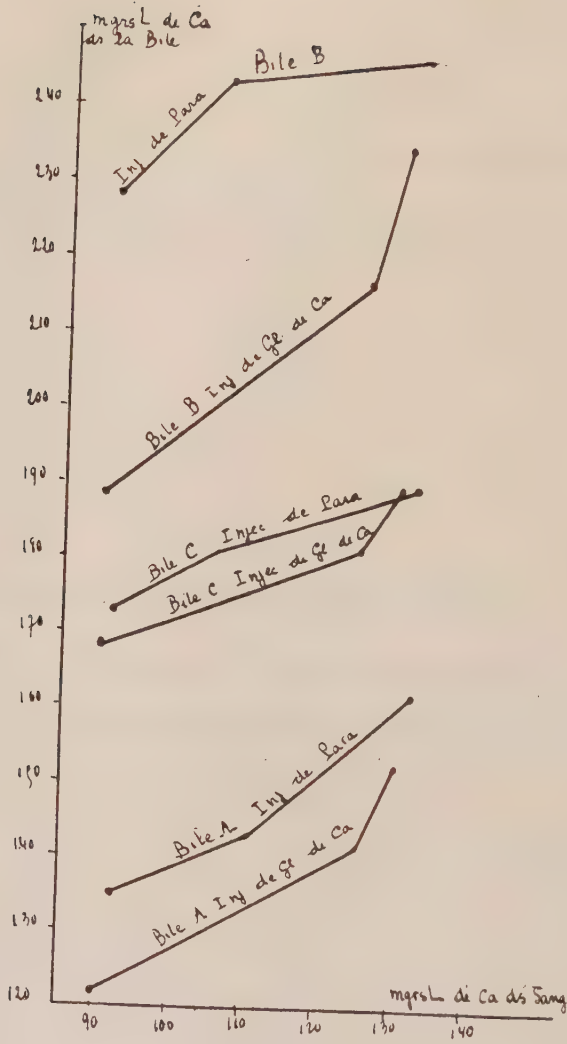


Fig. n° 10. — M. Fou.
Variations du Ca de la bile au cours des variations de la calcémie.

Malgré certaines tumeurs en calcium discordantes dans des biles qui ont vraisemblablement été diluées pendant leur prélèvement, nous avons constaté, dans l'ensemble de nos résultats une augmentation importante du taux du calcium des biles A. B. C. au cours de l'hypersérocaldémie provoquée.

L'accroissement de la calcocholie semble proportionnel à celui de la sérocaldémie.

De la calcémie et de la calcocholie dans la lithiase biliaire

A un degré de concentration plus avancé le calcium de la bile prend une importance pathologique considérable. En effet le sable et la boue biliaire sont presque entièrement constitués par du bilirubinate de chaux, les calculs pigmentaires sont également très riches en calcium, 21 à 80 %, les calculs mixtes en contiennent encore une assez grande proportion et dans les infiltrations de la paroi vésiculaire on trouve une quantité relativement importante de ce métal.

Dans tous ces cas lorsque le cholécyste est atteint, il se produit une modification des rapports normaux de la calcémie et du calcium biliaire. Dans un travail récent Fowweather et Collinson constatent qu'il y a fréquemment de l'hypercalcémie dans la lithiase biliaire, sauf au cours de l'ictère, tandis que le calcium de la bile serait plus généralement abaissé. Pour ces auteurs les teneurs du sang et de la bile continueraient comme normalement à varier dans le même sens mais il se produirait une précipitation de

calcium sur les parois de la vésicule et une diminution apparente du calcium biliaire — en effet on constate pour tous ces cas une augmentation du calcium des parois vésiculaires. Certaines périodes d'hypercalcémie seraient la manifestation d'un processus en évolution ou venant d'évoluer, l'hypercalcémie pouvant totalement manquer aux moments où l'évolution de la maladie est fixée.

Cette intermittence dans le développement des calculs biliaires est tout à fait conforme à la théorie de Chiray, Clerc, Benda et Milochevitch, pour ces auteurs les calculs ne s'accroîtraient qu'aux stades lithogènes de la maladie tandis que leurs manifestations pathologiques apparaîtraient aux stades lithiasiques.

Expérimentalement, des causes locales, siégeant au niveau des voies biliaires peuvent modifier sensiblement le taux du calcium dans la bile. Mais les auteurs ne sont pas complètement d'accord sur le sens de ces modifications. A deux chiens dont il a ligaturé le cystique après avoir déterminé la teneur en calcium de la bile vésiculaire Andrews note après 56 jours de ligature des concentrations abaissées.

Jours		
Chien n° 1	{ 1 lig. du cystique	373
	{ 56.....	194
Chien n° 2	{ 1 lig. du cystique	582
	{ 56.....	382

et l'auteur conclut que l'obstruction du cystique chez le chien abaisse graduellement le taux du calcium de la bile vésiculaire, ajoutant que l'infection accélère

cette baisse. Ces modifications seraient dues selon l'auteur au pouvoir d'absorption de la paroi vésiculaire.

Drury dans des recherches antérieures avait fait des constatations en apparence très différentes, la comparaison des échantillons de stase prélevés quelques jours, de 2 à 6 jours après l'obstruction lui montra que les concentrations du calcium de la bile vésiculaire s'étaient élevées (de 228 à 590 — de 380 à 446 de 307 à 474 — de 307 à 530). Les conditions d'expérience sont loin d'être les mêmes, l'obstruction prolongée dans le cas d'Andrews pendant 56 jours doit sans doute donner lieu à une modification importante des propriétés physiologiques normales de la paroi. D'autre part, contrairement aux conclusions d'Andrews et aussi de Mirvish, Sach et Schur, Drury suppose que la paroi vésiculaire et les conduits biliaires sécrètent un peu de calcium. Pour le démontrer il isole entre des ligatures le cystique et le cholédoque vides dans lesquels il trouve, 14 jours après, un liquide dont la teneur en calcium est de 100 mgr. L. De plus chez l'animal dont l'intoxication par le chloroforme a tari la sécrétion hépatique il recueille dans les voies biliaires un flux présentant les caractères de la bile blanche et contenant environ 127 mgr. L. de Ca.

Ce mucus pour Lichtwitz n'aurait pas d'action sur la calcobilie en raison de sa faible concentration calcique.

D'autre part, dans la bile normale signalons que la stabilité du mucus serait diminuée *in titro* en ajoutant du CaCl^2 à la bile (Delbet et Beauvy).

L'examen radiologique a permis de faire d'importantes constatations sur la formation des calculs riches en calcium et la calcification des parois vésiculaires. Phemister, Allan, Rewbridge et Rudicill, qui ont observé des calculs vésiculaires au début, ont constaté que toujours le cystique était obstrué, O. Weill publiait récemment une observation semblable, qui dura trois ans. Au début les radiographies montraient deux petits calculs du cystique et un calcul vésiculaire, trois ans après les 2 calculs du cystique étaient réunis, le calcul vésiculaire était beaucoup plus gros ; il contenait 94 % de carbonate calcique et, est à rapprocher des calculs de Ca obtenus par Vilkie chez le lapin, après obstruction du cystique, sur une vésicule à cholécystite expérimentale.

Les recherches sur les modifications de la calcocholie chez nos malades ont compris des investigations radiologiques répétées. Nous supposons que les fortes calcocholies vésiculaires pourraient peut-être favoriser le dépôt, d'un peu de calcium et rendre distincts des calculs vésiculaires jusqu'ici invisibles ou douteux, mais nos images furent à tous moments semblables, sans signes nouveaux d'opacification des voies biliaires, sans précisions plus grande d'un contour. Nous n'avons donc pas réussi à précipiter une quantité appréciable de calcium dans la vésicule, ce résultat d'ailleurs ne doit pas nous surprendre, le rôle primordial du foie dans la lithiase (N. Fiessinger), la complexité du milieu vésiculaire, l'importance probable de l'équilibre ionique sur les modifications

des composés calciques et la diversité même de ces composés, on a récemment signalé la présence d'un pigment calcique spécial qui serait caractéristique de la lithiase libiaire, nous laissaient entrevoir la faible chance que nous avions, en ne modifiant dans toutes ces données que l'apport en calcium, d'obtenir un début de lithiase calcique. D'autre part nous devons remarquer qu'un des éléments à coup sûr important dans la pathogénie de la lithiase biliaire nous faisait défaut, nous voulons citer la stagnation vésiculaire, qui fut inexistante, en raison de nos tubages répétés.

CONCLUSIONS

NOTIONS ACTUELLES SUR LE CALCIUM

1^o *Le calcium dans l'organisme.* — Le calcium se trouve dans l'organisme sous deux formes distinctes :

1^o Le calcium fixe des os, soit 95 à 98 % du calcium total.

2^o Le calcium des organes, des tissus, du sang, constituant le calcium circulant pour lequel on a décrit plusieurs états physico-chimiques.

2^o *Le calcium des aliments, son assimilation.* — Le calcium des aliments se présente également sous différentes formes :

1^o Calcium minéral.

2^o Calcium organique.

3^o Calcium combiné aux albumines et aux hydrates de carbone.

Parmi les aliments riches en calcium il faut citer : les légumes, les fruits, les poissons, les fromages.

L'apport alimentaire en calcium est voisin dans nos régions de la ration d'équilibre et peut être dangereusement diminué par un régime généralement restreint ou riche en viandes.

Pour établir le bilan calcique il est essentiel de tenir un compte exact des quantités de calcium ingérées et excrétées. Le tableau de la teneur en calcium des aliments prêts à être consommés facilite grandement ces recherches, tout en leur permettant d'être plus précises.

Le calcium excrété. — L'élimination du calcium a lieu par les fèces, les urines, le lait. On trouve dans les matières fécales la part la plus importante du calcium excrété, environ 60 à 80 %, soit 0,40 gr. provenant : du calcium ingéré ayant traversé le tractus digestif sans être assimilé, des déchets alimentaires, de la sécrétion biliaire, de la sécrétion de la muqueuse intestinale, du corps des bactéries intestinales.

Les urines véhiculent 0,20 gr. environ de Ca par 24 heures, ce chiffre varie avec l'alimentation, les régimes carnés entraînant une augmentation de cette quantité, les régimes végétariens la diminuant, par apport de bases qui déterminent dans l'intestin la formation de sels de calcium insolubles.

Fixateurs du calcium. — L'assimilation du calcium est encore mal connue, elle est liée à la solubilité du Ca sous forme d'un savon complexe et à l'acidité du milieu intestinal. Même lorsque ces conditions sont réalisées l'assimilation du calcium est perturbée si l'organisme ne reçoit pas de fixateurs.

L'étude du rachitisme expérimental a permis de déterminer la nature et l'action de ces fixateurs. On

cite maintenant comme tels, la lumière, les rayons U.-V. et les rayons X, les stéroïds irradiés, la vitamine D. L'action du phosphore sur le métabolisme du calcium semble dépendre des valeurs favorables de $\frac{Ca}{P}$ dans l'apport alimentaire.

L'adrénaline possède un pouvoir fixateur. Le foie a peut-être un rôle important comme semble le démontrer la baisse de la calcémie au cours des lésions expérimentales de cette glande.

La plupart des glandes à sécrétion interne interviennent très peu sur le métabolisme calcique, il faut faire exception pour les parathyroïdes dont le rôle est considérable.

Antifixateurs du calcium. — Il existe également des antifixateurs qui favorisent l'apparition du rachitisme et en aggravent les lésions au cours du test rachitigène. On cite parmi les antifixateurs, le carbonate de strontium, le baryum, le magnésium et en raison de l'équilibre $\frac{Ca}{P}$ le calcium qui n'est antifixateur que lorsque le P est en quantité insuffisante.

LE CALCIUM DU SANG

Son dosage. — Les méthodes de dosage permettent maintenant une bonne détermination de la calcémie. L'appréciation de la quantité du Ca total du sang est insuffisante. On doit toutes les fois que l'opération est possible doser le Ca du plasma et du sérum.

Différents états. — C'est dans le plasma que l'on a identifié les différents états physico-chimiques du calcium circulant, ils comprennent :

1^o Les sels diffusibles ionisables, partiellement ionisés.

2^o Le calcium colloïdal étroitement uni aux protéines.

3^o Le calcium diffusible.

Variations de la calcémie. — Si la calcémie est relativement fixe et voisine de 100 mgr. L. chez le sujet normal, différentes substances sont cependant capable de déterminer des variations importantes de sa valeur.

Il a été démontré que les parathyroïdes ont sur le taux du Ca sanguin une action prépondérante ; la parathyroïdectomie s'accompagne d'une hypocalcémie pouvant atteindre la moitié de la valeur habituelle.

Inversement les extraits d'hormone parathyroïdienne déterminent une hypercalcémie notable. Une seule injection sous-cutanée d'extrait parathyroïdien donne une modification ascendante du Ca sanguin pendant les 5 à 9 premières heures, la disparition de l'hypercalcémie se fait ensuite graduellement dans un temps semblable.

Deux injections ne donnent pas une courbe bien différente si la 2^e injection est faite avant que la calcémie ait atteint sa plus grande valeur, on obtient seulement des variations plus importantes durant

plus longtemps. Mais si l'injection a lieu au moment où la calcémie est à son maximum la concentration du Ca dans le sang augmente encore, le syndrome d'hyperparathyroïdie peut apparaître ; il est caractérisé par des vomissements, de la diarrhée, somnolence, atonie, collapsus et mort. En cessant les injections dès l'apparition des vomissements on évite généralement l'installation du syndrome complet.

On sait que les rayons U.-V. augmentent sensiblement la teneur en Ca du sérum, cette action persiste 1 mois après la dernière irradiation, il semble qu'elle soit due à l'activation des substances grasses de la peau. Les rayons X ont une action plus importante au début de l'application, mais plus passagère et encore mal définie.

Les Stérols irradiés, dont l'action serait due à la transformation en vitamine D d'une pro-vitamine, provoquent en ingestion des augmentations pouvant chez le chien atteindre 106 %. Administrés avant la parathyroïdectomie ils prolongent la survie et évitent les accidents.

La calcémie varie aussi sous l'influence des injections intra-veineuses de KCl, qui déterminent de l'hypercalcémie, NaCl a une action inverse. L'acidose obtenue par l'acide lactique diluée en injection I. V. augmente le Ca total et le Ca ultra-filtrable, l'alcalose, obtenue par l'injection d'une solution de soude diminue le Ca ultra-filtrable. Les citrates rendent le Ca ultra-filtrable et diminuent le taux du Ca total.

Le système neurovégétatif, les testicules, les ovaires, la rate ont peu d'action sur la calcémie.

Le sang veineux est plus riche que le sang artériel en Ca.

Les suppurations cutanées s'accompagnent d'hypocalcémie.

Nos expériences. — Nous avons constaté que l'extrait parathyroïdien, en injections sous-cutanées de 1 cc. tous les 2 jours détermine une augmentation notable de la calcémie pouvant atteindre 38 % dès les 6 premières injections et allant généralement en s'accroissant, pour atteindre une valeur plus élevée après la 12^e injection (dans un cas 55 %). Vers la fin du traitement quelquefois apparut une baisse légère ; même dans ces cas le taux du Ca dans le sérum resta bien au-dessus de sa valeur initiale.

Le gluconate de Ca, en injections intra-veineuses quotidiennes à la dose de 5 cc. d'une solution à 1/10 nous a donné une augmentation de la sérocalcémie progressive et régulière pouvant atteindre 60 % après 12 injections. Plusieurs semaines après la fin du traitement nous avons constaté la présence d'une sérocalcémie très légèrement supérieure à la sérocalcémie initiale.

Il est généralement admis que les composés calciques en ingestion ont peu d'action, même à fortes doses sur la calcémie.

LE CALCIUM DE LA BILE

La bile est riche en Ca, la bile B en contient environ 240 mgr. Litre les biles, A et C ont des concentrations moins grandes et voisines, un peu plus élevée pour la bile C.

Le taux du Ca dans la bile varie peu chez le sujet normal et d'individu à individu, mais la quantité de Ca émise en 24 heures par cette voie est variable chez chaque sujet.

Variations de la Calcocholie. — Le jeûne et les régimes sans eau s'accompagnent d'une excrétion biliaire très réduite dans laquelle le taux du calcium est augmenté. Inversement les boissons ou l'alimentation après un jeûne déterminent un flux de bile abondant mais pauvre en Ca.

Nos expériences. — Nous avons étudié les variations du calcium de la bile prélevée par tubage duodénal au cours de variations de la sérocalcémie provoquée par les injections I. V. de gluconate de Ca ou sous-cutanées d'extrait parathyroïdien. Une malade a reçu des injections de gluconate de Ca, d'autres malades des injections de parathyroïde, enfin chez la plupart nous avons, quelques semaines après avoir étudié les variations de la calcocholie par rapport à l'hypercalcémie provoquée par le gluconate de Ca, observé les variations de la calcocholie par

rapport à l'hypercalcémie, provoquée par l'extrait parathyroïdien.

Malgré certaines teneurs en Ca discordantes dans des biles qui ont sans doute été diluées pendant leur prélèvement, nous avons constaté dans l'ensemble de nos résultats une augmentation importante du taux du Ca des biles A. B. C. au cours de l'hypercalcémie provoquée.

D'autre part nous avons constaté que le rapport $\frac{\text{Ca Bile B}}{\text{Ca Bile C}}$ qui donne le pouvoir concentrateur de la vésicule, pour le Ca, variable avec les différents sujets s'est montré relativement constant chez le même individu aux différentes phases des modifications de la teneur en Ca de la bile.

Quelques semaines après les injections de gluconate de CA, nous avons noté la persistance d'une légère hypercalcocholie.

Il est maintenant classique de dire que le sable et la boue biliaire, les calculs pigmentaires et même les calculs mixtes ont une teneur élevée en CA. On trouve encore ce métal en assez grande proportion dans les infiltrations de la paroi vésiculaire.

Variations de la calcémie et de la calcocholie au cours de la lithiase biliaire. — Au cours de la lithiase vésiculaire l'hypercalcémie n'est pas constante, mais apparaît par périodes qui correspondent à des évolutions du processus lithiasique en activité. D'autre part, il y a une divergence apparente entre l'hyper-

calcémie et la calcocholie, due à une précipitation d'une partie du Ca de la bile : la calcocholie dans les lithiases vésiculaires se trouve ainsi diminuée.

La ligature du cystique détermine une concentration du calcium vésiculaire et facilite la formation de calculs de carbonate de chaux.

La précipitation du calcium chez nos malades. — Au cours des variations de la calcocholie chez nos malades, nous n'avons pas constaté, au moyen de radiographies fréquentes, d'opacification des voies biliaires, ni une meilleure visibilité d'ombres douteuses de calculs. Nous ne pensons pas avoir réussi à précipiter du calcium dans la vésicule, nous sommes par ailleurs encore loin de pouvoir diriger les conditions présidant probablement à la formation de la lithiase biliaire, en particulier les modifications de l'acidité ionique et la stagnation vésiculaire.

Vu : Le Doyen,
BALTHAZARD

Vu : Le Président,
N. FIESSINGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris.

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

	Pages
ARON et SEBAUER. — <i>Bioch. Z.</i> , 1908, 8, 1	39
ANDREWS Ed. et LÉO HRDINA. — Absorption of Ca from the gall-bladder. <i>Ame. J. med. sciences</i> , t. CLXXXI, 1931, p. 478-482.....	48-66
BAR. — <i>Endokrinologie</i> , 1926, 6.....	4
BINET L. et VAGLIANO M. — Congr. d'Hyg. Pub. à Bordeaux, 9 juin 1924.....	15
BLUM P. — <i>Monde Méd.</i> , n° 826, 1-15 avril 1933.....	23
G. BOINOT. — Le rôle du Ca en Biologie et en Thérapeutique. <i>Expansion. Sc. Fr.</i> , éd. 1927.....	5
BLUMREICH et JACOBY. — Berlin, <i>Klinisch. Wochenschrift</i> , 1896.	25
BUNGE. — In Hédon, <i>Pr. de Physio.</i> , 8 ^e éd., p. 455, G. Doin, éd.	7
M. L. BRULL. — <i>Congrès Français de Médecine</i> , Liège, sept. 1930.	22
BOCKUS, SHAY, WILLIARD et PESSEL. — Comparaison du drainage biliaire et de la cholécystographie pour le diagnostic des calculs biliaires. <i>J. Amer. Med. Ass.</i> , 31 janv. 1931, p. 311, t. LVII.	
BROUN et M ^{me} STOZANOVA. — Rapport présenté par Tiffeneau, <i>Soc. de Biol.</i> , 18 juillet 1932, p.1 511.....	44
M. CALLUM et NINA SIMMOND. — <i>J. of Bio. Chem.</i> , août, 1931, p. 507.	
M. CALLUM et VOEGTLIN. — On the relation of the tetany to the para. glands and to Ca méta., <i>The Journ. of Biol. Che.</i> , 1922, t. L et LI.....	26
M. CALLUM et ses Collaborateurs. — <i>Exp. Med.</i> , 1909, 2, 118-151.	26
M. CHIRAY et I. PAVEL. — La Vésicule biliaire, Masson, éd. 1927.	66
M. CHIRAY, A MARCOTTE et L. CUNY. — Le syndrome humoral de la lithiase biliaire, <i>Pr. Méd.</i> , 7 déc. 1932, n° 98.....	66

	Pages
J. CHEYMOL. — Séro-calcémie du Chien. Expériences, Thèse de Paris, 1932	9-27-36-38-46
GR. W. CLARK. — <i>J. of Biol. Chem.</i> , 1920, t. XLIII, p. 89. Effect of hypodermie and Oral administration of calcium salts on the contents of rabbit blood	39-41
COLLIP. — <i>The J. of Biol. Chem.</i> , t. LXIII, 1925	27-28-29
COLLIP. — <i>The J. of Biol. Chem.</i> , t. LXIV, 1925	27-28-29
COLLIP. — <i>The J. of Amer. Med. Ass.</i> , LXXXVIII, 1927, p. 565.	
DELBET et BEAUVY. — <i>Bull. de l'Acad. de Méd.</i> , 1931, p. 993...	67
DRURY. — <i>J. Exp. Med.</i> , 1924, XXXIX, p. 410, 77-97.....	48-49
DRURY. — <i>J. Exp. Med.</i> , 1924, XL, p. 797-807.....	48-50-67
ETIENNE. — <i>Congr. Int. Fr. de Méd.</i> , Liège, 1930	23
FIESSINGER (N.). — <i>Congrès Int. de la lithiasé biliaire</i> , Vichy, 1932, Le foie lithiasique, séance du 22 sept. 1932.....	68
FORSTER (J.). — <i>Z. Biol.</i> , 1873, 9, 297-384. 1876, XI, 464.....	39
FOWWEATHER et COLLINSON. — <i>British J. of Surg.</i> , t. XIV, 1927, p. 583-606.....	21-48-65
FROUIN. — <i>C. R. Ac. des Sc.</i> , 1909, <i>C. R. Soc. de Biol.</i> , 19 fév. 1910	26
FRITSCH, in GUILLAUMIN. — <i>Soc. de Chi. Biol.</i> , 1932.....	4
A. GAUTIER. — Alimentation et Régimes, 3 ^e éd., Paris, 1908.	
A. GAUTIER. — <i>Chimie Biol.</i> , 1897.....	3
GIVENS in GUILLAUMIN. — <i>Soc. de Chim. Biol.</i> , 1932.....	4
DE GENNES. — Thèse de Paris, 1924.....	35
GLEYS. — <i>C. R. Soc. de Biol.</i> , 1891, p. 841	25
GOITEIN. — <i>Arch. ges. Physiol.</i> , 1906, CXV, 119.....	39
GRIMMÉ. — Dosage du Ca en physiol., Thèse Doctorat es sc. p. 36, Fribourg, 1906.....	12
GREENWALD. — <i>Journ. Biol. Chem.</i> , 1924, t. LIX.....	27
GUILLAUMIN. — <i>Bull. soc. Chim. Biol.</i> , 1932.....	4-7-8-13-21
HARVIER. — Thèse de Paris, 1910.....	26
HESS. — <i>Proc. soc. exp. Biol. a' Med.</i> , 1928, XXVI, 199.....	13
HOERHAMMER in GUILLAUMIN. — <i>B. C. S. B.</i> , 1932.....	4
L. HUGOUNENQ. — <i>Chi. Phys.</i> , 1921.	
HOWLAND, KRAMER et TISDALL. — Obs. in infant. tetany, <i>Am. J. of diseases of child.</i> , nov. 1921.	
ERICH HESSE. — <i>Klin. Wchnsch.</i> , 1930, 9, 1358.....	13
KISKI et WIRCHOWS. — <i>Arch.</i> , 1906, p. 782.....	25

	Pages
KOCHMAN et KRUGER, in GUILLAUMIN. — <i>Bull. Soc. Chi. Biol.</i> 1932	4
LANGERON, DESPLATS, PAGET et QUÉMÈRE. — <i>Le sang</i> , 1931, p. 209.....	37
LANGERON, PAGET et CORDONNIER. — <i>B. et Mé. Soc. Méd. des Hop. de Paris</i> , 21 octobre 1932, p. 1330.....	9-17
LOEPER et GAURAND, in VIGNÈS et POTÉ. — <i>Soc. de Biol.</i> , 1932, p. 1205	16
LEMATTE in GUILLAUMIN. — <i>Bu. Soc. Chi. Bio.</i> , 1932	4
LEVADINI et LI YUAN PO. — <i>Pr. Med.</i> , 17 déc. 1930, n° 101 5 févr. 1930, n° 11	38
LICHTWITZ. — Prinzipien der konkrementbildung. <i>Handle. der. Norm. und patho. Phys.</i> , IV, Bd., 1929.....	
LICHTWITZ. — <i>Zusammensetzung der Galle, and Buch der normalen und patho. Physio.</i> , t. IV, <i>Resorption und Excrétion</i> , 1929, p. 610-612	67
LICHTWITZ et BOCK. — <i>Deutsch. Med. Woch.</i> , n° 4, 1915.....	
LECOQ (M. R.). — <i>Congrès Int. Français de Méd.</i> , Liège, 1930.	16
LESTOCQUOY. — Thèse Paris, 1924. Contribution à l'étude du Ca dans la tétanie.....	
LIÈVRE. — Thèse Paris, 1930	
A. LIEBERMAN. — Comparative Studies on calcium gluconate and on Ca salts. <i>The J. of Am. Med. Ass.</i> , vol. XCVII, 1931...	40-41
MANNOUSSAKIS in LANGERON, PAGET et CORDONNIER. — <i>B. et M. Soc. Med. H. Paris</i> , 21 octobre 1932, p. 1330	7
MIRVISCH (L.) et BOSMAN. — The effect of extract of suprarenal cortex on the blood Ca, <i>Brit. J. Exp. Biol.</i> , 1929, t. V, p. 350-354.....	
MIRWISCH, SACKS et SCHUR. — <i>Journ. Physiol.</i> , t. LXX, déc. 1930 p. 434-440	54-67
MOURIQUAND et LEULIER. — <i>Rapport au Congr. I. Français, Méd.</i> , Liège, 1930	8
MOURIQUAND, LEULIER et A. ROCHE. — <i>C. R. soc. Biol.</i> , 1931, 107, 676.....	
MOURIQUAND et LEULIER. — <i>Lyon Méd.</i> , p. 489 et 650, mai 1932.....	16
MOURIQUAND et LEULIER. — <i>Lyon Méd.</i> , 16 juin et 13 déc. 1931.	15
MOUSSU. — Thèse, Paris, 1896, 97.....	25

	Pages
NITZESCU (I. I.). — <i>Soc. de Biol.</i> , 1932, p. 1141	15-45
NAUNYM die GALLNSTEIN. — <i>Ihre Entstehung und ihr Bau</i> , Iéna, 1921.	
C. J. PARHON et GHERTA WERNER. — <i>C. R. Soc. de Biol.</i> , 17 fév. 1932	20
PATTERSON (S. W.). — <i>Bioch. J.</i> , 1908, 3, 39.....	39
A. PARLOVIC et S. B. BOGDANOVIC. — <i>Soc. de Biol.</i> , déc., 1931.	44
PEEL. — <i>Chemis. Zeits. f. physiol. Chemis.</i> , t. CLXVII, 1927, p. 250-284.	
PREMISTER (M. D.). — ALLAN, Rewbridge. RUDICILL, Chicago. <i>The J. of Am. Med. Ass.</i> , 19 déc. 1931, p. 1843., vol. XCVII, n° 25.	68
REY (J. C.). — <i>Arch. Path. und Pharmakol.</i> , 1894, 95, XXXV, 295.	40
H. ROGER, L. BINET et M. VAGLIANO. — <i>C. R. S. Biol.</i> , 5 juillet 1924.	14
RONA et TAKAHASKI. — <i>Biol. Zeitsch.</i> , 1911, p. 336.....	22
SALVESEN. — <i>J. Biol. Chemis.</i> , 1924, 60, p. 327.....	39-41
SHERMAN. — <i>Journ. of Biol. Chem.</i> , t. XLIV, oct. 1920, p. 24.	7
SIMONNET et TANRET. — <i>Pr. Med.</i> , n° 50, 24 juin 1931.....	38
STEWART C. P. et PERCIVAL (G. H.). — <i>Bioch. J.</i> , 1928, t. XXII, p. 548-770. Studies on Ca meta. The Ca content of corpuscles plasma and resum. Ca and the coagulation of blood.	21
SVALE, VINCENT et JOLLY. — <i>The Journal of Phys.</i> , 1906, t. XXXIV, p. 295-306	25
TINEL et BOLGERT. — <i>La pratique Méd. Fr.</i> , janv. 1932, B., p. 59.	42
TRINCAO (C.) et CORTÉ (S.). — <i>Soc. de Biol.</i> , 1931, mai.....	19
TOSCANO (J.) et RICO. — <i>Soc. de Biol.</i> , 1932, p. 1057.....	44
TWEEDY (W. R.) et CHANDLER (S. B.). — <i>Anal. Record.</i> , 1929, t. XLII, p. 44	27
VASSALE et GÉNÉRALI. — <i>Arch. Ital. de Biol.</i> , 1896.....	25
VIGNY et COISSET, in GUILLAUMIN. — <i>B. Soc. Chi. Biol.</i> , 1932.	4
VIGNES (H.) et POTÉ (H.). — <i>Soc. de Biol.</i> , 1932, p. 1205.....	16
VOIT (E.). — <i>Z. Biol.</i> , 1880, 16, 55.....	39
VILKIE (A. L.). — <i>Brit. J. of Surg.</i> , 15, 450, janv., 1928.....	68
VOLKMANN (J.). — <i>Über Kalmilchartige Galle</i> , München med. <i>Wchsch.</i> , 73, nov. 1926.	
VOORHOEM. — <i>Bioch. Z.</i> , 1911, XXXII, 394.....	39

	Pages
WEIL (M. P.). — <i>An. de Méd.</i> , t. XIV, n ^o 4, oct. 1923. p. 323.	7
WEIL (M. P.). — <i>Gaz. méd. de France</i> , 1 ^{er} oct. 1930, p. 465...	7
WEIL (M. P.) et GUILLAUMIN. — Le Ca chez l'homme. <i>Soc. de pathol. comparée</i> , 12 juin 1923.	
WEIL (M. P.) et GUILLAUMIN. — <i>Congrès Int. Français Méd.</i> , Liège, 1930.	
O. WEILL. — <i>Progr. Méd. de Fr.</i> , 15 oct. 1932.....	68
J. WEILL. — <i>Soc. de Biol.</i> , 11 mai 1932.	
H. WEISKE. — <i>Z. Biol.</i> , 1874, 7, 179, 333	39
G. WERNER. — <i>C. R. Soc. Biol.</i> , 1929, t. C, p. 49.	
P. WORINGER. — <i>Soc. de Biol. de Strasbourg</i> , 27 avril 1923...	34

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 20-6-1933.
